

## 第 83 回日本感染症学会総会学術集会後抄録 (I)

会 期 平成 21 年 4 月 23 日・24 日  
 会 場 京王プラザホテル  
 会 長 後藤 元 (杏林大学医学部第一内科学)

### 会長講演

呼吸器感染症分離菌の感受性推移—呼吸器感染症分離菌  
 感受性調査研究会・1 万症例の成績から—

杏林大学医学部第一内科学

後藤 元

近年、医療環境の変化や新たな抗菌薬の開発などにより呼吸器感染症の原因菌は、その様相を大きく変貌させつつある。その実態を明らかにするため、1981 年に順天堂大学・小酒井望先生を代表世話人として呼吸器感染症分離菌感受性調査研究会が組織された。この研究会では分離菌の抗菌薬感受性のみでなく、患者情報も呼吸器感染症の種類、基礎疾患、抗菌薬の使用歴、喀痰の性状など 1 例毎に収集することとして調査を進めた。以来、順天堂大学・池本秀雄先生、東京大学医科学研究所・島田馨先生に代表世話人を引き継ぎながら今日まで 4 半世紀に亘り調査を継続してきた。参加施設は帯広厚生病院、北海道大学病院、岩手医科大学病院、東北大学病院、新潟大学病院、信楽園病院、水原郷病院、関東通信病院、杏林大学病院、国立国際医療センター、順天堂大学病院、東京専売病院、東京大学医科学研究所病院、虎ノ門病院、三宿病院、横浜市立大学病院、川崎医科大学病院、長崎大学病院、熊本大学病院、大分大学病院、琉球大学病院であり、北海道から沖縄までをカバーしている。2005 年には、この研究会の調査症例数は 1 万例を超えた。わが国においてこれだけ長期に亘り継続されてきた成績は貴重と考えられ、今回会長講演としてその概要を紹介させて頂くこととした。

肺炎球菌については、ペニシリン耐性は 1990 年代に入って本格的に始まり、2001 年には 60% に達した。以後やや落ち着きをみせているがほぼ 40% の水準を維持している。耐性菌中 PRSP が占める割合も増加しており 2001 年には 19.4% に達した。マクロライド耐性も進行しており、2007 年にはエリスロマイシン高感受性株は 4.5% にまで減少し、一方、MIC 128 $\mu$ g/mL 以上の高度耐性株は 40% に達している。黄色ブドウ球菌のうち、MRSA は 1986 年から急増しており、1990 年代以降は黄色ブドウ球菌の 60% 前後は MRSA で占められる状況が続いている。インフルエンザ菌について 1993 年を境としてアンピシリン耐性株の分離頻度の上昇がみられた。この上昇については BLNAR インフルエンザ菌の増加が関与しているものと思われる。その分離率は、2002 年以降 30% を超えている。クレブシエラについては第 1 世代から第 4 世代にかけ、セフェムの世代に準じた抗菌力の改善がみられている。緑膿菌については、上記の菌種に比し、MIC ピークは右方向

にシフトしており、かつ分布はブロードで明らかなピークは形成されず、現在も治療に難渋している状況が反映されている。

### 特別講演

感染症専門医制度の目指す方向性を考える

東京通信病院

木村 哲

日本の専門医制度は 1962 年の日本麻酔科学会による日本麻酔指導医制度がその始まりである。その後、1966 年に日本放射線医学会、日本脳神経外科学会の専門医制度が作られ、1968 年には日本内科学会の認定医制度が発足した。その後も多くの学会がそれぞれ独自に専門医制を考え制度化してきたために、それを利用する国民・患者には判りづらく、お手盛りとも取られ勝ちであった。現在、(社)日本専門医制評価・認定機構が中心になって、国民に信頼される判り良くレベルの高い専門医制度に整えて行くための努力が進められている。本学会の専門医制度もその評価に耐えられるものにして行かなければならない。感染症専門医制度がスタートしたのは 1995 年で、最初は基本領域学会が内科或いは小児科で本学会の評議員であれば、比較的簡単な審査で認定される経過措置がとられたものの、1998 年に試験制度の導入が決まり(2000 年から実施)、2004 年からは内科、小児科に限らず合意の得られた全ての基本領域学会からの本会会員が申請出来るようにするなど、質が保証された専門医を認定する透明性の高い制度に向けた見直しと改革が続けられてきた。現時点は正に発展途上にあり、まだまだ検討すべき課題が山積されている状況である。この意味で、今回の総会に於いて感染症専門医制度について考える機会を作られた後藤会長の慧眼に敬意を表したい。感染症専門医制度をどのように設計するかは、どのような感染症専門医を目指すのかに依存する。「感染症専門医のあるべき医師像」とはどのようなものであるべきなのか。まず、原点に帰り、国民・社会・患者および医療界がどのような感染症専門医を必要とし、感染症専門医に何を期待しているのかを十分理解することからスタートする必要がある。感染症は多くの診療分野にまたがることから、会員の専門分野も多様で、従って立場も多様である。困難な作業ではあったが、多くの議論が重ねられた結果、それらの立場の違いを乗り越え 2008 年 4 月の総会で、本学会として「感染症専門医の医師像・適正数」についてコンセンサスが形成されたことの意義は大きい。これでやっとスタートラインに立ったとの感さもある。その全文は感染症学雑誌 Vol. 82 (No. 3), 2008 および学会のホームページ

ジの感染症専門医制度の部分 (<http://www.kansensho.or.jp/senmoni/info/14.html>) に掲載済みなので機会を見て改めて読み直して貰いたい。そこに書かれていることは日本感染症学会が感染症専門医に寄せる期待であって、私たちにはその期待に応えられるような専門医となり、また、そのような専門医を育成して行くことが求められている。現在、感染症学会の会員数は約 10,300 名で、その内、感染症専門医は 918 名である (適正数 3,000~4,000 名)。しかし、その専門医を育成するための指導医は 299 名、研修施設は 191 しか存在しない。研修施設の偏在も大問題で、研修施設が皆無の県が 6 県、県下に 1 施設しかないところが 9 県もある。これらを速やかに改善して行かなければ、将来的に新しい感染症専門医がなかなか育たないことになる。優れた専門医、指導医、研修施設がなければ感染症学の発展も望めない。2008 年 10 月に暫定指導医と連携研修施設という新たな経過措置を講じたので、できるだけ多くの会員に活用して頂き、専門医の育成に弾みをつけて貰いたい。数と共に研修カリキュラムの内容の充実、指導医の指導力の増進も喫緊の課題であり、今総会から「指導医講習会」を開催することとした。専門医審議委員会の考えてきた方向性をご紹介し、会員の皆様と共に良い制度を築きあげて行きたい。

#### 招請講演 1

### 我が国における医学教育の今、そして未来—臨床研修事業に参加する意義—

群星沖縄臨床研修センター

宮城征四郎

新臨床研修制度が本邦の医療界に導入されて早くも 5 年目を迎えた。今、現実に臨床研修事業に参入している医療機関は日本全体で 1,091 を数える。また、研修病院によっては複数の研修プログラムを有し、それぞれに沿って研修医を募集しているので、プログラム数は 1,472 (平成 20 年度マッチング登録) に及んでいる。しかし、研修事業に参入している医療機関職員の全てが、何故、自分たちが研修医を募集して研修事業を実施しているのか、その理由について、明確に理解しているとは思えない。ある者は自分が属する大学を研修医の数によって大きくする、自分の教室を大きくし関連病院を増やす、研修病院にとって応募する研修医の数の多寡は自分の病院の status になる、あるいは自分と共に働く同僚の数を増やすなど、いろいろな理由が挙げられよう。しかし、演者はそういう理由による研修事業への参加に多少、批判的である。若い医学徒が研修する本来の目的は、医療の主人公である国民・患者に目の向いた良き臨床医へと成長することであり、明日の日本の医療をより良い形で担うことである。すなわち、今の研修医達は 20 年後、あるいは 30 年後には日本の医療界を背負って立つ若者たちであり、彼らが良い臨床医に育成されない限り、明日の日本の臨床医療は無いものと考えべきである。したがって、研修事業は彼ら研修医こそが主人公であり、彼らが研修するのは自分たちのためではなく、日本国

民・患者のためであることを認識させなければならない。研修事業とは、かくも高遠な目的を持って実施すべき事業なのである。したがって、彼らは国民・患者を先ず全人的に診る幅広い医療習慣を身に付けることが先決であって、臓器毎の医療体制を医療人として最初から学ぶべきではないと考えるものである。そのためには、世界共通のグローバルな視点で研修医の成長を願い、明日の日本のより良き臨床医療を国民と一緒にあって構築するための良き人材に育成することこそが肝要である。共に彼らと学ぶ我々指導医とは、彼らの単なる援助者に過ぎず、決して彼らの成長の邪魔者であってはならず、まして将来、自分と同じ分野に進む気が無いからといって指導を怠ったり、手抜きがあったりしてはならない。医療は国民のものであって、我々医療人のものではない。したがって、国民や患者と一緒にあって日本医療を構築すべきであって、医療人のみで医療を構築してはならないものとする。我々が沖縄の地で群星沖縄臨床研修事業を立ち上げて僅か 5 年にしかならないが、応募して来た研修医の数は既に 272 人に達し、年平均 54 人強の参入である。その一部を紹介すると、我々は独立した臨床研修事務所を持ち、参加病院の代表者が集まって研修事業に参加する理念とその使命を論じ、研修事業のコンセプトと指導医の有るべき姿など、月 1~2 回の理事長・院長会議、研修委員長会議、事務担当者会議を通じて定めている。ピッツバーグ大学とタイアップして指導医・研修医のレベルアップに努力し、Faculty Development を毎月開催している。参加病院内の研修上の往来を認め、研修医の研修事業への囲い込みを禁じ、毎年夏に、後期研修説明会 in Okinawa を開催し、心ある研修病院との交流を盛んにしている。研修医達がより良い医療人に育つのであれば、日本国内はおろか世界の何処で学ぶともこれを良しとする趨勢を堅持しているつもりである。しかし、我々の研修事業にも大きな困難があり、それを克服するために皆で力を合わせて奮闘中である。その実態をここに紹介して、参考に供したいと念ずるものである。

#### 招請講演 2

### ウイルス・細菌感染症に対する網羅的な迅速診断法の最前線

北里大学大学院感染制御科学府・北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室

生方 公子

近年、感染症の診断に際し、病原微生物を対象とした種々の迅速診断法が開発され、臨床で使用され始めている。中でも「PCR による網羅的な迅速診断法」は、“検査材料からの種々の原因微生物がすぐに特定できる”という打ち出しの積極的な響きを持って捉えられる。確かに real-time PCR 法は微生物検査の質を大きく変える可能性を有している。しかし、総ての感染症の診断に必要なとは限らない。例えば、流行した環境や季節あるいは臨床症状によって特定の原因微生物が疑われる腸管感染症にあっては、特定の迅速診断法で対応可能となる。

本講演においては、「網羅的な real-time PCR 法」の方法と実際の成績を提示しながら、臨床で用いる際の留意点ならびに将来の迅速診断法のあり方について述べることにする。

§「網羅的な迅速診断」が必要とされる感染症

「網羅的な迅速診断法」が最も必要とされる感染症は、多彩な病原微生物が関与する侵襲性の強い重症肺炎や敗血症あるいは化膿性髄膜炎などである。特に小児や高齢者に見られる市中肺炎の場合には、細菌のみならず、原発感染としてのウイルス検索が適正な抗菌薬療法の観点からも求められる。私どもはキットの構築に際し、簡便、迅速、高感度・特異度を満足させつつ、対費用効果に配慮しながら「対象症例の95%の原因微生物を特定できること」を目標に掲げている。現在、キット化できたのは、呼吸器系の細菌検索用キットとウイルス検索用キット、そして化膿性髄膜炎検索用キットである。細菌とウイルスの検索が分けられたのは、RNA ウイルスから cDNA を合成するステップが必要なためである。

細菌検索用キットには *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, そして *Streptococcus pyogenes* が含まれる。一方、ウイルスは現在 Adenovirus, Influenza virus A/B, Respiratory Syncytial virus subgroup A/B, Parainfluenza virus 1/2/3, Rhinovirus, Enterovirus, Human metapneumovirus, Human bocavirus を対象としている。化膿性髄膜炎の原因菌検索には、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* の他に *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, そして *Neisseria meningitidis* を組み入れている。

§ルーチン検査に要求される簡便、迅速、高感度・特異度

Real-time PCR 法には全自動化が望まれる。機器は1週間程のトレーニングで使いこなせ、検体の機器へのセット後は結果判明までの間、他の業務も行える簡便さが必須の条件となる。基本操作は、i) DNA/RNA 抽出、ii) DNA/RNA の増幅、iii) パーソナルコンピュータによる解析の3段階であるが、このうち i) が如何に効率よく短時間で行えるかが課題である。迅速性は結果判明までの合計時間で評価されるが、感度と特異度が十分満足できることが最大の条件である。

§迅速診断を行うに値する検査材料

このような検査方法は、本来は髄液などの平素無菌的な検査材料が対象となる。しかし、肺炎においては喀痰等を対象とせざるを得ず、その際の起炎微生物の判断は、塗抹検鏡などを含む他の検査所見と併せて慎重に検討されるべきである。ことに、抗菌薬が既に投与されている症例にあっては細菌の検策結果は大きく左右される。ウイルス検索もまた検体採取病日によって大きく左右される。病原微生物の網羅的検索が本領を発揮するには、適切に採取された検査材料が求められることを特に強調しておきたい。

また、近い将来、これらの検査法が研究用だけでなく、臨床診断に使用できるようになることが望まれる。

### 招請講演 3

#### 細胞内寄生性細菌の寄生戦略と宿主応答

京都大学大学院医学研究科微生物感染症学

光山 正雄

生体防御機構を構成する多様な防御因子のなかで、外来細菌を貪食し殺菌することが可能なものは食細胞に限られる。そのため、食細胞の機能低下や数的減少は直ちに感染抵抗性の減弱を来すが、食細胞さえ正常に機能できれば大半の病原細菌にも対処することは可能である。ところが、一部の病原細菌のなかには、食細胞に貪食されても細胞内殺菌のプロセスを回避して寄生を継続するものがある。結核菌、リステリア、レジオネラ、ブルセラ、サルモネラなどが通性細胞内寄生性を示し、それぞれに固有の病原因子遺伝子を有している。これらの細菌は食細胞による貪食には抵抗することなく細胞質内の食胞に捕捉されるが、食胞の成熟阻害、食胞からの脱出、リソソーム由来の殺菌因子への抵抗性分子発現などによって生存増殖が可能である。なかでもリステリア (*Listeria monocytogenes*) は、食胞膜を傷害して細胞質へ脱出し殺菌をエスケープする代表的な細菌で、LIPI-1 遺伝子領域が細胞内寄生性を担っている。リステリアの細胞内寄生戦略は、LIPI-1 を構成する遺伝子を個別に欠失させた変異株の感染実験により知ることができる。hly 遺伝子産物であり、細胞膜傷害因子である LLO タンパクが、食胞内の酸性化環境で安定化した活性により食胞膜にオリゴマーから成る膜貫通性のポアを形成して食胞膜を傷害すると、菌体は細胞質へと脱出し、分裂増殖に伴う ActA タンパクの局在によってアクチンの重合が促され、いわゆる comet tail を形成して細胞質を動き回る。その後隣接細胞へ貫入した菌体は、メタロプロテアーゼで活性化された2種類のフォスホリパーゼを用いて宿主の2重膜を酵素的に分解して再び細胞質で増殖する。一旦細胞質へ脱出したリステリアには活性酸素もリソソーム由来の殺菌因子も作用しないため、食細胞の内部でありながら著明な増殖を示す。このような食細胞による一次防御をエスケープした菌を殺菌するには、T細胞から供給される IFN- $\gamma$  によるマクロファージ活性化の結果みられる iNOS の誘導と NO ラジカルの産生が不可欠で、獲得免疫の意義は、まさにマクロファージの活性化に他ならない。近年の研究により、LIPI-1 領域の主要遺伝子である hly を欠失させた変異株では、感染させたマクロファージによるサイトカイン応答の誘導能が極めて低下することが明らかとなった。とくに興味あることには、hly 欠失変異株の TNF $\alpha$  や IL-6, IL-12 誘導能は野生株と同等に保たれているにも関わらず、Type1 IFN, IL-1 $\alpha/\beta$  や IL-18 の産生誘導能が著明に減弱しており、その結果、hly 欠失変異株をマウスに感染させても TH1 依存的な獲得免疫の成立が低下することから、菌にとって有利な食胞からの脱出が、同時に獲得免疫誘導に関わる宿主自然免疫応答誘導に必須で

あることが分かってきた。各種の遺伝子欠失変異株や組換え株を作製して解析したところ、*hly* 遺伝子産物である LLO タンパクの N 末端側ドメインがマクロファージの細胞質内である種の NLR を介して ASC 依存的な inflammasome を形成し、pro-caspase-1 を活性化型に変換させる結果、IL-18 や IL-1 $\beta$  が成熟型となって分泌されること、また calpain の活性化も起こって IL-1 $\alpha$  の分泌がおこることが判明した。これらの知見から、リステリアは主要病原因子による巧妙な生存戦略を有するが、一方で宿主は、そのエスケープを認識する機構により特異なサイトカイン応答を可能とし、結果的に細胞内寄生菌を最終排除する T 細胞応答を成立させるといった機序を獲得してきたという相互関係を伺い知ることができるであろう。

#### 招請講演 4

### How to Use Education to Improve Quality of Care for Pneumonia?

State University of New York at Stony Brook

Michael S. Niederman

In the management of both community acquired pneumonia (CAP) and nosocomial pneumonia (NP), a variety of goals for optimizing quality of care have been defined. Education of physicians, nurses, other medical providers, as well as patients, has been applied as one tool to achieve these goals.

In managing CAP, quality goals include : the choice of guideline-recommended antibiotics, which has been shown to reduce mortality, for hospitalized patients ; reduction of overall mortality and avoidance of late transfer to the ICU ; prevention of re-admission to the hospital, after discharge ; administration of therapy in a timely manner ; early switch from intravenous to oral therapy for hospitalized patients ; reduced hospital length of stay ; promotion of smoking cessation ; and administration of pneumococcal and influenza vaccination to all at-risk individuals.

Efforts to educate physicians have helped to achieve some of these goals for CAP patients. Physicians have been able to improve the use of correct and timely antibiotic therapy, with education about guidelines, and this has reduced mortality, especially for patients care for by physicians who are particularly well informed. Teaching about pneumonia severity assessment has permitted better decisions about when to admit patients to the hospital and how to assign patients to the proper site for care. Definition of clinical stability, in order to permit a safe hospital discharge and to avoid re-admission, has been incorporated into successful physician education programs. Some studies have focused on education of nurses, along with doctors, in order to improve pneumococcal vaccination rates. Even patients have been the target of educational

efforts, to teach them about their illness and about the signs of clinical deterioration, in an effort to prevent relapse of the illness. Patient education has also led to enhanced satisfaction about the care given, and to reduced duration of antibiotic therapy.

While education has been effective to achieve these goals, in some studies, the best results have been achieved when it was combined with other methods. The adjunctive measures that have been most successful in CAP management have been physician performance auditing, with feedback to the doctor about their own individual performance. In addition, pre-printed order sets have had some value, but have not been able to reduce length of stay, unless combined with intensive and prospective case management. Another strategy that has been tried with limited success in CAP management, is to supplement education with formulary restriction.

In the management of nosocomial pneumonia, the main goals for improving quality of care have been to reduce the incidence of disease through the application of prevention efforts, and avoidance of the overuse of antibiotics, which may promote the selection of antibiotic resistance. Education has been effective for prevention of ventilator associated pneumonia (VAP) when it has been multidisciplinary, and directed to not only physicians, but also nurses and respiratory therapists. Education about "ventilator bundles" has improved compliance with the use of these methods, and has had some impact on the incidence of VAP. Prevention is a particularly important goal for education, since many ICU physicians and nurses have very limited knowledge about effective and available strategies. As is the case in CAP, education alone may not be enough, and successful efforts have supplemented education with pre-printed order sets, and physician audit and feedback, which have been able to impact on the appropriate use of antibiotics and the following of guidelines.

#### 招請講演 5

### Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2008 と新規治療法の展開

慶應義塾大学医学部救急医学

相川 直樹

重症 sepsis と septic shock の患者は年々増加しその死亡率は極めて高い。重症 sepsis の生存率向上を目的とした活動である Surviving Sepsis Campaign (SSC) は、Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine, International Sepsis Forum が中心となった「2002 Barcelona Declaration」に始まり、2004年にはEBMに基づいたSSC Guidelines (SSCG) を発表した (Crit Care Med 2004 ; 32 : 858)。SSCG は世界で広

く受け入れられ、わが国でも SSCG に沿った急性期診療を行う施設が増加した。SSCG は 2006 年に改訂予定で改訂委員会には演者も参加し、新たなエビデンスの収集・評価を含めた議論が重ねられ、予定を 2 年過ぎた 2008 年に改訂版 (SSCG2008) が発表された (Crit Care Med 2008 ; 36 : 296)。SSCG2008 では成人の重症 sepsis の管理 (10 項目)、重症 sepsis の補助治療 (9 項目)、小児への対応 (16 項目) について GRADE システムを用いてエビデンスの質を A~D とし推奨の強さを 1 と 2 で示している。代表的推奨として、重症 sepsis や septic shock 確認後に血液培養を施行、遅くとも 1 時間以内に想定起炎菌を広くカバーする広域抗菌薬療法を開始 (重症 sepsis には 1D, septic shock には 1B)、その後毎日、臨床症状と培養結果で抗菌薬療法を再評価し (1C)、薬剤感受性結果を基に 3~5 日以内に特定の抗菌薬に de-escalation すること (1D) が推奨されている。抗菌薬療法のほか、感染巣対策、血糖管理、輸液、血管作動薬、人工呼吸療法などの推奨がなされている。一方、sepsis の病態に関与する生体反応の制御については、輸液・血管作動薬に反応しない septic shock に対するステロイド投与 (2C)、製剤としてはヒドロコルチゾンの 1 日 300mg 以下とすること (1D) が推奨されている。抗メディエータ療法としては、リコンビナント・ヒト活性化プロテイン C (rhAPC) が 2B/2C で採りあげられているに過ぎない。病原体侵入に対する過剰な生体反応の制御に関しては、そのメカニズムの理解が進むとともに、抗サイトカイン療法など多くの薬剤の治験が行われたが、rhAPC 以外には sepsis を適応とした承認は得られていない。過去の治験失敗の原因と rhAPC 開発成功の経験から、新たな治験では、対象患者の範囲、選択・除外基準、副次的エンドポイント、central randomization center (CRC) 設置などが検討された治験計画が立てられている。演者は現在日本発の薬剤 2 剤 (TAK-242 と E5564) の多国籍臨床試験に医学専門家あるいは評価委員会委員として関与している。武田薬品工業の TAK-242 は、TLR4-MyD88 以下のシグナル伝達を阻害して種々のサイトカインや NO などの産生を抑制する。severe sepsis を対象とした RCT (TRIANGLE study) Stage1 の成績では、サイトカイン抑制は観察されなかったが、高用量投与群で死亡率減少傾向があり、特に septic shock と呼吸障害の両者のある患者での死亡率減少効果が著しかった (Crit Care Med 2007 ; 35 (12 suppl) : A264)。エーザイの E5564 (Eritoran) は、LPS の lipidA に構造が類似した物質で、LPS が TLR4 に結合する前に作る LPS・MD2 複合体形成を阻害するため、LPS アンタゴニストとしても位置付けられている。TLR4 以下のシグナル伝達が遮断され、LPS によるサイトカイン産生などの諸作用が抑制される。本剤は世界規模の RCT (ACCESS study) が進行中で、その成果が期待されている。重症 sepsis における全身性炎症反応や血液凝固反応亢進は、病原体侵入に対する防御のために宿主が支払う代償であるが、その代償が宿主の生命を脅かすほど過大と

なった場合には、これを制御する治療が必要であるとの理解から、新規の薬物療法が開発されている。

#### 教育講演 1

##### 好中球からみたセプシス

帝京大学医学部微生物学講座

斧 康雄

セプシス (敗血症) は、感染によって引き起こされた全身性炎症反応症候群 (SIRS) であり、多臓器不全 (MOF) へと進展することが多い予後不良な病態である。セプシスにおいては、免疫担当細胞による炎症性サイトカインの過剰産生や、それにより誘導された好中球や各種メディエータ、補体系や凝固系などの活性化が MOF などの病態形成に関与する。一般に、セプシスを発症すると、循環血液中の好中球数 (特に幼稚好中球数) は増加し、好中球の機能は一部の機能を除き増強し、生存期間も延長する。セプシスの急性期においては、菌体成分や炎症性サイトカイン、ケモカインなどによって好中球機能は修飾される。セプシス患者における好中球機能の解析では、compromised hosts においても、phorbol myristate acetate (PMA) のような可溶性刺激物で刺激した場合の活性化産生能は増強していたが、細菌やザイモザンなどの食作用に付随する活性化産生能は、健常人と同等か低下し、血清オプソニン活性が低下する患者も多かった。好中球の遊走活性を個々の細胞レベルでの遊走のスピードや方向性を評価できる TAXIScan で解析すると、IL-8 や fMLP を遊走因子とした場合の患者好中球の個々の遊走活性は低下しており、遊走の方向性もバラツキがみられた。また、健常人と比較した場合、敗血症に伴う好中球膜上の Toll 様受容体 (TRL-2, TRL-4) の発現は増加傾向、Fc 受容体である CD16 の発現低下傾向がみられた。IL-8 受容体、TNF- $\alpha$  受容体などの発現量は症例により異なっていた。さらに、セプシスに伴い好中球の活性化に関与する MAPK family のシグナル伝達の変化と、好中球内での各種遺伝子発現誘導変化について報告した。

免疫賦活療法やセプシスの病態における好中球をターゲットとした炎症反応の制御の新たな治療への可能性についても述べた。

#### 教育講演 2

##### マクロファージからみた感染症：ヒト単球由来マクロファージの多様性と感染感受性

北里大学生命科学研究所・国立感染症研究所

赤川 清子

マクロファージ (M $\Phi$ ) は均一でなく、異なる組織に存在する M $\Phi$  はもちろんのこと、同一組織内においても、形態、細胞表面抗原、機能を異にする M $\Phi$  の多様性が認められる。M $\Phi$  の多様性を誘起する要因の一つに CSF の違いがある。ヒト血中単球を M-CSF あるいは GM-CSF 存在下に培養すると M $\Phi$  への分化が誘導される。しかし、M-CSF により分化してきた M $\Phi$  (M 型 M $\Phi$ ) と GM-CSF により分化してきた M $\Phi$  (GM 型 M $\Phi$ ) は、形態、細胞表

面マーカーの発現, チロシンカイネース Hck や転写因子 C/EBP $\beta$  の発現, bcl-2 ファミリー分子の発現, サイトカイン産生能, 抗原提示機能, カタラーゼ産生及びその産生制御機構の違いによるオキシダントストレス抵抗性, HIV-1 や結核菌の感染制御機構などが異なる. そして GM 型 M $\Phi$  の形質や機能はヒト肺胞 M $\Phi$  のそれらに似ていることより, GM 型 M $\Phi$  はヒト肺胞 M $\Phi$  のモデルになることが示唆される. 肺は GM-CSF が豊富な組織として古くより知られているが, それは肺胞 M $\Phi$  が肺胞 M $\Phi$  としての分化成熟を正常に行う上に必要不可欠の絶対的環境条件なのである. 一方, M 型 M $\Phi$  の形質や機能は, ヒトの腹腔 M $\Phi$  や炎症局所に浸潤してきた M $\Phi$  に似ている. CSF による単球から M $\Phi$  への基本的分化は種々のサイトカインにより修飾され, たとえば IL-4 により抗原提示のプロフェッショナル細胞である樹状細胞 (DC) への分化や破骨細胞様の多核巨細胞への分化が誘導され, また IL-10 により M $\Phi$  分化の増強あるいはアポトーシスが誘導される. これらの結果は, ヒト単球は, 分化の potential において非常に flexible な細胞であり, 種々の感染や炎症の場で, ある場合には形質の異なる 2 種類の M $\Phi$ , またある場合には DC などに分化し, 感染微生物の排除, 免疫応答の調節そして病態の発現に関わることを示している.

### 教育講演 3

#### 真菌感染症と宿主免疫機構

東北大学大学院医学系研究科保健学専攻感染分子病態解析学分野

川上 和義

真菌はもともと病原性が弱いため, 主として免疫能が低下したコンプロマイズドホストに日和見感染症を起こす. そのため, 真菌感染症の病態と宿主の免疫能とはより密接な関係にある. 深在性真菌症と宿主免疫との関わりでは, 好中球または細胞性免疫に依存した生体防御機構, そしてオプソニン活性などを介して機能する液性免疫が重要な要因となり, これらが絡み合うことでより複雑な病態を形成すると考えられる. 近年, 感染成立過程の中で, 微生物関連分子パターン (PAMP) の宿主細胞による認識機構が注目されており, PAMP とパターン認識受容体 (PRR) との関係が徐々に明らかにされている. そのブレークスルーとなったのは Toll-like receptors (TLR) の発見であり, LPS と TLR4, ペプチドグリカンと TLR2, 鞭毛タンパクと TLR5 など, 微生物の侵入によって宿主反応の引き金が引かれるメカニズムが分子レベルで解明されてきた. さらに, 細胞内における PAMP の認識機構として NOD-like receptors, 微生物由来の多糖体に対する認識受容体として C-type lectin receptors (CLR) などが見出され, 感染症の発症病態における役割が盛んに研究されつつある. 真菌については TLR2, TLR4 の関与が報告されているが, その責任分子についてはまだ十分には理解されていない. また, 細菌やウイルス由来の核酸に対する認識受容体として TLR3, 7, 8, 9 や RIG-I, MDA5 などが知られ

ているが, 真菌についてはほとんど検討されていない. また, 真菌は多くの多糖体を保有することから, マンノース受容体や dectin-1 など CLR の関与が予想されるが, その詳細についてはまだ十分な理解に至っていない. これまでに我々は, 主要な病原性真菌のひとつであるクリプトコックス感染における宿主免疫応答機構について解析を行ってきた. クリプトコックスはエイズに合併し重篤な髄膜脳炎を惹起する日和見病原真菌であり, その感染防御には細胞性免疫が中心的な役割を担い, Th1-Th2 バランスがその感染予後の決定に重大な影響を与えるものと考えられている. これまで, 免疫系による本真菌の認識には TLR2 や TLR4 が重要な役割を果たすと報告がなされているが, 我々は真菌の DNA がエンドソーム内で TLR9 と相互作用することで樹状細胞を活性化し, その後の免疫応答, 特に Th1-Th2 バランスの決定に深く関わることを明らかにしている. さらに, ある種の CLR もこの経路に関わり, 真菌の核酸と多糖による新たな免疫活性化機構の存在を示唆する結果も得つつある. 今回の教育講演では, クリプトコックスを中心に, 自然免疫による真菌認識機構について自験データとともに, 最近の話題について紹介することで, 真菌感染症と宿主免疫に関する update について解説する予定である.

### 教育講演 4

#### HIV 感染症における tailor-made 治療はどこまでできたか?

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター

湯永 博之

1996 年にプロテアーゼ阻害薬が臨床導入され, HIV 診療は一変した. HIV に対して強力な組み合わせ療法が可能となり, 血中のウイルス量を検出限界以下にコントロールすることも可能となった. 一桁であった CD4 陽性細胞数を 400~500 台にまで回復させることも可能である. カリニ肺炎や非定型抗酸菌の敗血症に苦しんでいた患者も, 社会復帰が可能となり, 天寿を全うすることさえも期待できるようになってきた. それまで日和見感染症の予防と治療がほとんどその全てであった HIV 診療も, その主たる舞台を病棟から外来診療に移したと言える. しかし, 抗 HIV 療法がいくら強力になっても, 治療を中断すれば血中のウイルス量は再び上昇し, CD4 陽性細胞数はほぼ抗 HIV 療法導入前の数値に戻るということがわかっており, 免疫能の維持のためには生涯にわたって抗 HIV 療法を継続しなくてはならない. かつては, 「茶碗いっぱい薬」と揶揄された抗 HIV 薬であるが, 近年, 著しく内服しやすさが改善されて, 1 日 1 回だけ内服するという治療も可能となっている. しかし, それでもなお, まだ解決されていない長期毒性や副作用の問題は少なからず残っている. 抗 HIV 薬の長期毒性や副作用は, 患者間の差があまりないものもあるが, 患者一人一人が大きく異なり遺伝的な背景の影響を強く疑わせるものもある. 我々は, 患者遺伝子と副作用発現

の関係の研究しており、現在までに、efavirenz (EFV) の血中濃度と cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) の遺伝子型の関係、stavudine による乳酸アシドーシスに関連する DNA polymerase gamma の変異、nevirapine に対する過敏症に関連する HLA について明らかにしており、特に EFV の投与量については、CYP2B6 の遺伝子型に基づく tailor-made 治療を行っている。EFV は強力な非核酸系逆転写酵素阻害薬であり、HIV 治療のガイドラインにおいても第一選択のキードラッグとして位置づけられている。ところが、少なからずの EFV 内服患者において、頭痛、めまい、不眠などの中枢神経系の副作用がみられ、服薬中断の主な理由の一つになっている。これらの副作用は EFV の血中濃度が高い患者ほど出現頻度も高い。EFV は主に肝臓にある CYP2B6 により代謝され胆汁中に排泄される。CYP2B6 には遺伝子多型があり、516 番目の塩基が G から T に置換した変異をホモで持つと EFV の血中濃度が著しく高くなるのが我々の研究で明らかになった。このような CYP2B6 516TT 保持者は、日本人で 3~4% であるが、常用量の EFV (600mg/day) を投与された場合、強い副作用で苦しんでいるか、あるいは、服薬中断に至っていることが多いことも明らかになった。次に我々が取り組んだのは、これらの CYP2B6 516TT 保持者における EFV 投与量の減量である。HIV は変異の起こりやすいウイルスで、中途半端な服薬を行うと、薬剤耐性変異が生じ、治療が効かなくなることがある。そのため、抗 HIV 療法は、極めて高い服薬遵守が求められている。このような状況の中で、抗 HIV 薬の投与量を定められた常用量よりも減量するのは、一見タブーのように思われる。すなわち、EFV を減量することにより、耐性 HIV が生じる危険があるということである。しかし、CYP2B6 516TT 保持者の投与量を実際に減量したところ、400mg までは安全に減量が可能で、また、400mg 投与においてもまだ高い血中濃度を示した患者については更に 200mg まで減量できることが明らかになった。また、多くの症例で、EFV 投与量の減量に伴い、自覚症状の著しい改善が認められている。このような tailor-made 治療により、長期にわたる抗 HIV 療法が、より副作用の少ないものになることが期待される。

#### 教育講演 5

#### 感染症の動向 2008~2009

国立感染症研究所感染症情報センター

岡部 信彦

感染症はまさに「うつる病気」であり、放置すれば「広がる病気」である。動物社会から飛び込んでくる新たな感染症もあれば、身の回りでは気がつかなくなった感染症が再びその姿を明らかにしてくることもある。感染症の多くはヒトからヒトにうつる。一時おさまったかのように見えた感染症であるが、ヒトの動きが激しく、多くのヒトが極めて密接な距離で接することの多い現代、感染症の発生と拡大は運命的でもある。油断して放置すれば拡大する可能

性は高い。であるならば、出来るだけそれを早期に検知し、拡大を抑える工夫と努力を人類は続ける必要がある。

21 世紀に入り 10 年が経とうとしているが、この間に我々は SARS という新たな感染症に見舞われた。しかし、それから 6 年、SARS は遠い存在になり、多くの人々から当時の騒ぎが忘れ去られつつある。

SARS ほどのインパクトは幸いないが、感染症の話題は常に入れ替わり立ち替わり現れている。我々はこれらについて、過敏になりすぎず、鈍感になりすぎず、健康被害と社会の混乱の減少を常に図っていく必要がある。

2008.7.福岡市で赤痢患者の流行的発生が見られた。サーベイランス、積極的疫学的調査、菌の検索などから、原因食品は輸入した冷凍イカの生食であることも追求され、そして終息した。国内の赤痢発生は、輸入食品が原因であったり、海外旅行特に最近海外への修学旅行で感染を受け、国内で集団発生として見つかる場合も少なくない。「海外での飲食は気をつけるべきである」は当然である。しかしその一方、わが国は、修学旅行やスポーツ大会で麻疹を輸出した。海外からの病気の持ち込みには敏感な国が、持ち出しには鈍感であって良いわけではない。さらに高校、大学での集団発生が相次ぎ、国内でも旅行やスポーツ大会などを介した流行拡大がみられた。子どもの病気から大人の病気と移行しつつある麻疹は、その対策が遅まきながらではあるがわが国でも「elimination = 排除」を目標として大きく動いた。

感染発病する前の予防、ということではワクチンの果たす役割は大きい。しかし重症副反応発生とのバランスを常に考えながら実施していく必要がある。日本脳炎ワクチンは重症 ADEM との因果関係が疑われ、定期接種としての勧奨は中止された。事実上の中止に等しい状態が 4 年近く続いたが、新たに開発されたペロ細胞由来のワクチンが承認され、2009 年前半には再び日本脳炎ワクチンが登場することになった。新たなワクチンとしてインフルエンザ b 型菌 (Hib) ワクチンもようやく国内で 2008.12 に登場した。しかし日本脳炎ワクチンも Hib ワクチンも需要と供給のバランスがとれないままでのスタートとなり、また製造開発当初には思いもかけなかった「極めて稀なリスクである TSE への配慮」という問題も発生した。

国内外では新型インフルエンザによるパンデミック発生の懸念が急速に高まりを見せている。わが国でも「新型インフルエンザ対策行動計画」「新型インフルエンザ対策ガイドライン」の改訂版が 2009.2. 関係省庁対策会議より発行された。いつくるか確定しない姿の見えない新型インフルエンザではあるが、これまでの歴史上の事実からは繰り返されてきたインフルエンザパンデミックに対して、一歩一歩であるが、健康被害と社会混乱の減少のための努力と工夫は続けられている。そしてこの積み重ねは、単に新型インフルエンザへの対策のみにとどまらず、SARS のような出来事に対しても広く応用が可能であり、またそのように構築していくべきである。

限られた時間の中ではあるが、本教育講演では上記のような視点で、2008～2009の感染症の動向をまとめてみた。

#### 教育講演 6

#### ニューモシスチス肺炎の病態・診断・治療—HIV vs. non-HIV—

社会保険中央総合病院呼吸器内科

徳田 均

ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*: PCP) は、免疫低下者に起こる感染症として一世紀前から知られている疾患である。近年まで血液疾患治療中など特殊な病態においてのみ遭遇されていたが、HIV 感染症の蔓延に伴い、AIDS の初発、標識疾患として日常的に経験されるようになった。一方、医療現場では、血液疾患以外にも、固型癌治療中、臓器移植後、膠原病、血管炎治療中、などの病態においても見られるようになり、その頻度は増加している。特に近年、関節リウマチ (RA) 治療にメトトレキサート (MTX)、生物学的製剤が導入されてより、頻度は稀ながら重篤、かつ時に致死的な合併症としての本症が目ざされている。しかし本症の病態、診断、治療に関しては未だ不明な点が多い。起炎菌である真菌 *Pneumocystis jirovecii* は、未だに培養方法が確立されていないために、その感染経路、病原性のメカニズム、治療方法などはよく判っていない。最大の謎は、HIV 感染者に起こる PCP と、それ以外 (non-HIV の PCP) とでは病態が非常に異なる事である。いずれも、画像上びまん性のすりガラス陰影を呈し、低酸素血症を伴うが、前者は経過が緩慢 (2週～2カ月) であり、菌量は多く炎症反応は弱い、末梢血 CD4 リンパ球の低下 (200<) が必発であるのに対し、後者は経過は急速 (概ね1週間以内) であり、菌量は少ないにもかかわらず炎症反応は強く、低酸素血症はより重篤で、予後も前者より不良とされる。また HIV の PCP においては、重症例について、ステロイドの併用が有効であることが知られており、後者についてもその可能性が示唆されている。感染症の治療において何故ステロイドが有効なのか、この点も興味深い。我々は RA 治療中の PCP について、多施設共同研究を行い、HIV の PCP と対比しつつ、その臨床上的特徴、画像上的特徴を探った。その結果、RA 治療中の PCP は、1. 経過が急速、2. CT 所見は HIV の PCP と異なるパターン、3. 菌の検出は困難、 $\beta$ -D-glucan 比較的低値、4. 宿主の免疫の指標はさほど低下していない、5. ほとんどの例でステロイドパルス療法が行われ、予後は比較的良好、などの諸点が明らかとなった。*Pneumocystis* についての基礎的研究から、本菌自体は組織障害力は少なく、本菌が惹起する宿主の免疫反応 (炎症) が肺組織を傷害することが明らかにされている。この知見を踏まえると、RA 治療中に発生する PCP は、単なる日和見感染症と言うよりも、RA 患者が本来持っている免疫異常に加え、MTX、生物学的製剤等の投与によって、比較的小量の *Pneumocystis* に対する異常免疫反応が誘発されたも

のである、と解釈することが、理に適っていると考えられる。我々は更に、固型癌、血液疾患治療中の PCP についても、解析を加えつつあり、その成果も一部示したい。PCP の診断において、近年、本邦開発の  $\beta$ -D-glucan 測定法の有用性が報告されている。しかしこの検査法にはいくつかの問題点が未解決である。1. 国内に複数のキットが存在し、相互の互換性が明らかでない、2. 本来深在性真菌症の検査として開発されたもので、製造会社から公表されている cut-off 値の設定には PCP は考慮されていない。最近田坂らが発表した 31.1pg/mL が採用されるべきである。次に病原体の検出方法として、non-HIV の PCP においては、菌量が少ないためか、染色鏡検は陰性で PCR でのみ陽性の例が多いが、これを PCP として扱うかどうか微妙なところである。実際の臨床の場では状況に応じて柔軟な対応をせざるを得ない。そのあたりの問題についても論じたい。

#### 教育講演 7

#### 進化する細菌—市中感染型 MRSA—

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座細菌学分野

山本 達男

病原菌進化は生物エコロジーの一断面である。その遺伝学的手段には、遺伝子の水平伝達で機能する IS (挿入配列)、トランスポゾン、接合伝達性トランスポゾン、インテグロン、病原性遺伝子島 (PAI) があり、より大きく独立した遺伝構造としてはプラスミド、ファージがあり、さらにゲノム再構築 (配列) がこれに加わる。進化の要因にはこのような遺伝学的機構 (mutations) だけでなく選択圧力 (selection) が含まれる。病原菌の進化は、薬剤耐性と病原性の2面性をもつ。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の場合には薬剤耐性がまず注目された。ヒトと黄色ブドウ球菌の壮絶な battle は、ヒトの英知 (新薬開発) と黄色ブドウ球菌の薬剤耐性化の死闘の歴史でもあった。黄色ブドウ球菌は敗血症や髄膜炎などの深部感染症を起こす深刻な病原菌であったが、これを解決したのが1928年にFlemingにより発見され、1941年に実用化されたペニシリン G (最初の実用化抗菌薬) であった。しかし、その数年後にはペニシリナーゼ産生菌が出現、再度治療に難渋し始めた (第一次 battle)。第二次 battle は、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、マクロライドの臨床投入 (1950年代前半) で開始され、多剤耐性菌の出現・まん延 (1950年代後半) をみた。第三次 battle では、メチシリンの投入 (1960年代前半)、初期セフェムの投入 (1970年代前半) などによる制御を経て、わが国では一部セフェムの大量投与時期 (1980年代) に一致して院内“MRSA パニック” (1980年代後半～1990年代前半) を経験した。なお、MRSA はメチシリン投入直後の1961年に英国で分離されていて、これを含めて7～10種類の主要 MRSA クローンが出現、世界中に拡散、流行した。第四次 battle では1980年代初期に再評価されたバンコマイシ

ン、テイコプラニン、リネゾリドなどが投入された。しかし、米国では死亡事例を含んだ深刻な MRSA 院内感染がまん延（2005 年）。わが国も MRSA 分離率では米国と並ぶ。この間に、バンコマイシン低度耐性黄色ブドウ球菌（VISA）、VRSA、VIMRSA の出現をみている。一方で、オランダなどは強力な MRSA 対策を実施し、制御で実績を上げた。この渦中の 1990 年代後半、病原性により特徴をもった新型 MRSA（市中感染型 MRSA）による第五次 battle が始まった。Battle は院内から市中へと移る。市中感染型 MRSA は米国、ヨーロッパ、日本などで多発的に出現、遺伝学的に多様性を示す。当初、Panton-Valentine ロイコシジン（PVL）を産生する免疫抵抗性の強毒型と考えられた。米国でのエピソードは象徴的である。初期のクローン USA400 はやがて USA300 に置き換わり、台頭した USA300 は多剤耐性化、院内感染型の主要菌であった New York/Japan クローンをも駆逐して、院内主要菌にもなった。さらに、USA300 はカナダ、ヨーロッパ、日本にも拡大、グローバル化しつつある。USA300 は ACME と呼ばれるアルギニン代謝系可動性遺伝構造をメチシリン耐性構造（SCCmec）とリンクしてもち、体表面（鼻粘膜、腋窩、単径部など）への定着性が高いと考えられている。感染者は直接的あるいは間接的に皮膚接触の機会が多い小児、囚人、運動選手などで、関連疾患は皮膚・軟部組織疾患、敗血症、骨盤系疾患、壊死性筋膜炎、肺炎（MRSA CAP）などである。わが国には固有の市中感染型 MRSA クローン群があり、流行型を認める。その他に、USA300 や台湾（ST59）型などの海外クローンが流入している。新しい対策が必要である。

#### 教育講演 8

##### 感染症に対する分子疫学的アプローチ

久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門  
渡邊 浩

感染症では予防や疾患の拡散を早期に防ぐため感染経路の解明が重要となる。感染経路の解明にはパルスフィールド電気泳動（PFGE）や PCR などの遺伝子解析等があるが、我々は分子疫学的手法を用いて以下の様な研究を行ってきた。1. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症発症機序の解明：喀痰、咽頭および鼻腔から同時期に MRSA が検出された症例を対象とし、それぞれの MRSA に対して、PFGE 等を行い同一症例ごとに菌の同一性について解析した。その結果、下気道より得られた MRSA の大部分は鼻腔由来であり、一部が鼻腔を介さない咽頭由来であることが示唆された。同様に気道、便より同時期に MRSA が検出された症例についても同様の検討を行い、便由来の菌の多くは気道由来であることが示唆された。従って、上気道への MRSA 定着は MRSA による下気道感染症発症や腸管感染症の最初の過程と考えられ、特に免疫不全者や手術直前等の MRSA 感染症のリスクが高い症例においては上気道への MRSA 定着防止が発症予防のために重要と考えられた。2. ムピロシン耐性 MRSA の耐性機

序の解明：本邦では、鼻腔内に定着した MRSA 除菌用に導入されたムピロシン軟膏導入後早期よりムピロシン中等度耐性 MRSA が出現したが、我々は PFGE 等の分子疫学的手法により、本剤の鼻腔への塗布後咽頭に定着した MRSA が耐性菌に変貌した症例を見出した。その原因検索のためムピロシン軟膏鼻腔内塗布後の本剤の咽頭への移行について経時的に検討し、ムピロシン軟膏の鼻腔内塗布後、咽頭への本剤の低濃度の移行が確認された。咽頭において本剤が低濃度で MRSA と接することが耐性化の原因になっていることが示唆された。3. 耐性菌を含めた呼吸器病原菌の家庭内伝播の証明：肺炎球菌、インフルエンザ菌などの呼吸器病原菌は特に小児の上気道に定着し、時に呼吸器感染症を起こす事が知られている。急性中耳炎、副鼻腔炎、咽頭炎等で受診した患者からこれらの菌が分離された場合、速やかに家族にも来院を依頼し、インフォームドコンセントを得た後に上咽頭拭い液、中鼻道膿汁等の検体を採取した。同時期に同じ菌が分離された親子ペアあるいは兄弟ペアを対象とし、分離された菌に対し、PFGE 等の分子疫学的な検討を行った。その結果、呼吸器病原菌が家庭内において親子間や兄弟間で高頻度に伝播しており、かつその中に多くの耐性菌が含まれていることが明らかとなった。4. 呼吸器病原菌の国内外における疫学調査：タイ、ベトナム、スリランカおよび日本国内において肺炎球菌、インフルエンザ菌の分子疫学的検討を行い、タイでは肺炎球菌は高度耐性株のなかでも国際的流行株である Spanish 23F 株や Taiwan 19F と異なる遺伝子型をもつ血清型 19F 株が流行していたが、わが国では Taiwan 19F や Taiwan 23F の流行が見られ、タイとは流行株が異なることを明らかにした。またベトナムでは小児髄膜炎患者より分離された b 型インフルエンザ菌は 2 種類の流行株が存在するのに対し、小児の急性呼吸器感染症患者より分離された荚膜非保有インフルエンザ菌は様々なタイプがあり、優位株が存在しないことを明らかにした。5. アデノウイルス 37 型による流行性角結膜炎（EKC）のアウトブレイク事例における感染経路の解明：2007 年久留米大学病院で発生したアデノウイルス 37 型による EKC のアウトブレイク時に眼科外来の環境調査を行い、PCR、アデノウイルス型別、sequence 等を実施した。このうち共用していた点眼液中より患者からも分離されたアデノウイルス 37 型が検出され、sequence による塩基配列もほぼ同じであったことより、アデノウイルスによる EKC は医療従事者の手指のみならず、点眼液の共用によっても拡散したことが示唆された。

#### 教育講演 9

##### 目で見える感染症…一般内科医の立場から

大船中央病院内科

須藤 博

日常診療において感染症に最初に対峙することが多いのは、臨床の前線にいる一般内科医であろう。目の前の患者の病態が感染症であるか否かが、当初から明確であること

は少ない。同じような所見でありながら感染症であったり、よく似た別の疾患であったり判断に迷うことはしばしば経験する。

身体診察において我々は、年齢・性別・主訴から疾患を思い浮かべ、病歴を聴きながら、問題がどの臓器系統にあるのかを絞り込んでゆく作業を無意識におこなっている。身体診察の段階では、疑うべき異常所見が想定されていることが理想である。逆に鑑別診断が想定されていなければ、目の前に異常所見があったとしても、見過ごされてしまう。診断の過程において最も難しいのは、この「疾患を思いつくかどうか」であろう。一旦思いつきさえすれば、診断を確定することは難しくない。逆に思いつかない限り診断はほとんど不可能である。ひとつの身体所見が、診断に直接結びつくというような例は少ないが、「思いつく」というきっかけには、ある種の身体所見は非常に有用である。

限られた時間で広い分野に言及することは困難であるが、本講演では、内科医が一般診療において遭遇する比較的小さい疾患を中心に、以下のような切り口で身体所見の画像を呈示したい。

#### 1) 手からの診察

身体診察は、まず手から見るようにしたい。本邦ではあまり強調されていないが、英国圏では身体診察は手から始めると教育されているようである。実際、手から診察を始める習慣をもつと、指先、爪、手掌などには見逃しがちであるが、診断のきっかけになるような特徴的な所見に気づくことがある。例えば感染性心内膜炎の Osler 結節は有名であるが、それ以外にも特徴的な所見がある。またよく似た所見が非感染性疾患で見られることもある。

#### 2) 特徴的な四肢・関節・皮膚などの所見

感染症においては、四肢・関節・皮膚に特徴的な所見を呈することも多い。皮膚の所見が特定の疾患を想起するきっかけになることもある。膠原病疾患との鑑別はしばしば問題になる。

#### 3) 特徴的な病歴から疑うこと

本講演の「目で見ると」というタイトルからは飛躍するかもしれないが、目に見えない「病歴」にも、ある種の疾患の想起・診断に直接役に立つものがある。

#### 4) 診断に役立つ広い意味での身体所見

診断に役に立つのは、患者自身の身体だけではない。バイタルサイン、患者の身の回りのものなども時に診断のきっかけになりうる。

身体診察においては、「見たことがある」と「見たことがない」という経験の差は非常に大きい。「あらかじめ知っている」ということは診察する上で非常に重要なことである。時間が許す限り参加者の皆さんと共に回診をするように、実際の症例の写真を呈示したい。本講演が少しでも参加者の経験値を上げるための一助になれば幸いである。

#### シンポジウム 1

いま、我が国の大学・病院では感染症をどのように教育

#### しているか—その現状と課題—

東北大学大学院医学研究科内科病態学講座感染症制御・検査診断学<sup>1)</sup>、奈良県立医科大学感染症センター<sup>2)</sup>

賀来 満夫<sup>1)</sup> 三笠 桂一<sup>2)</sup>

感染症はどのような診療科でも高頻度に遭遇し、かつ死亡率の高い疾患であるにも関わらず、わが国では専門医の数が諸外国に比べ圧倒的に少ないのが現状で、感染症教育も十分ではなく、感染症名や原因微生物、抗菌薬の使用方法など十分に思考が行われなまま慣習的な治療や対策が行われてきたといっても過言ではない。現在、日本には 917 人の日本感染症学会認定の感染症専門医が存在し、毎年約 50 人の感染症専門医が誕生する。感染症学会では平成 10 年度より試験制度を導入し、18 年度から指導医制度導入とともに全国で 180 箇所の研修施設を認定し、また、その中でモデル研修施設も指定し、20 年度には感染症専門医の医師像が発表され、専門医の育成体制の構築に尽力している。しかし、その反面、未だ満足のいくべきものではなく、多くの若い医師が興味を日々もちながらも、名実ともに全面的に受け入れる受け皿が存在しないため、感染症診療の教育、特に専門医の育成は教える側も教わる側も未だ試行錯誤の状態が続いている。感染症は全ての臓器に起こりうること、多岐に及ぶ原因微生物が存在すること、それに対する抗菌薬の適正使用の問題や院内感染対策、またエイズの増加や新型インフルエンザなどの新興感染症や輸入感染症への対応など社会的な側面も有し、感染症専門医は現在の臓器別や疾患別に細分化された他の専門医とは内容を異にする。また、他領域とはちがいが大型の医療機器や高度の医療技術を駆使するわけではないが、診療の考え方が重要でその分教育が重要なポイントとなる。したがって良質な感染症専門医を育成するために独自の教育制度の確立を急がなければならないし、感染症診療の教育環境を整備することが感染症診療の質を向上させ推進していく効果的な方策であると考えられる。本シンポジウムでは、良質な感染症診療を実現していく上で、今後の感染症教育のあり方について議論を進めていきたい。今回は、モデル研修施設を中心に感染症教育に力を入れ、成果を上げている施設の先生方にその教育方法や現状、そして課題について講演していただき、今後の良質な感染症診療の発展のために教育がいかにあるべきか、感染症専門医のありかたや今後の展望をふまえ、同時に、厳しくなる医療環境の中で効果的で良質な有意義な教育を実現するための学会の役割についても考えていきたい。本シンポジウムが今後の感染症教育の発展の糸口になり、また多くの感染症専門医を育成あるいは目指す医師にとって非常に参考になり今後の良質な感染症診療の実現の原動力となり、有益な場になるように是非、活発な議論と多くのご意見を頂きたい。

#### 1. 長崎大学病院では—リサーチ・マインドをもった感染症専門医の育成—

長崎大学医学部・歯学部附属病院検査部・第二内

科

柳原 克紀, 河野 茂

感染症をめぐる問題は近年、深刻かつ重要になってきている。ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP), メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) ならびに多剤耐性緑膿菌 (MDRP) などの耐性菌感染症の予防・治療はきわめて難しい。新規抗菌薬の開発は停滞しており、耐性菌感染症に対して新薬のみで対処していくのは限界に近い。新型インフルエンザなどの新興感染症の出現も人類にとって大きな脅威である。進化を続ける病原微生物に立ち向かい、制御していくのはますます困難になっていくであろう。病原体の変化に加えて、宿主側要因も変わってきている。近年では高齢者、担癌患者ならびに易感染患者が増加し、感染症が重症化しやすく、また難治化する傾向を示している。AIDS や臓器移植症例に発症した日和見感染症は複雑であり、いままでの常識が通用しないこともある。このような状況に対応すべく微生物検査も進化してきている。最近では、real-time PCR や multiplex-PCR などの最新技術が感染症診断に応用されつつある。肺炎球菌やインフルエンザ菌の検出と各種耐性遺伝子を同時に検出する検査や非定型病原体を迅速診断する技術が開発されつつある。プロテオミクスを応用した新しい診断法も注目されている。抗菌化学療法は経験に基づいた投与方法が主流であったが、最近になって pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) と呼ばれる根拠に基づく抗菌薬の投与方法が推奨されるようになってきた。PK/PD パラメーターとしては、AUC/MIC, Cmax/MIC および Time above MIC (T>MIC) が用いられている。臨床的効果と相関する PK/PD パラメーターは、抗菌薬の種類によって異なっており、科学的理論に基づく投与計画を実施することで、臨床効果を上げるとともに、耐性菌の誘導も抑制できる可能性がある。このように感染症の変化や検査・治療の進化はめまぐるしく、それに対応していくことはきわめて重要である。しかし個人の努力には限界があり、将来の感染症学を担える若手医師も育ていかなければならない。長崎大学病院では、その一環として「リサーチマインドをもった感染症専門医」を育成する努力をしている。感染症学を含めた臨床医学は Science & Art といわれるように両者が融合した総合学である。臨床医であっても常にリサーチマインドをもって診療にあたらなければ、最良の医療を患者に提供することはできない。リサーチマインドを習得させるには、実際に自分自身で研究に取り組ませることが重要である。研究を完遂させる過程で多くの壁におつかるが、乗り越えていくことで大きく成長することができる。我々は、若手医師が“Bed to bench, bench to bed”の概念に基づく臨床感染学研究を展開できることを目標としている。シンポジウムでは、未だ不十分ではあるものの「リサーチマインドをもった感染症専門医の育成」を目指す教育システムをご紹介して、先生方のご意見をお伺いしたい。

## 2. 佐賀大学病院では一基本的臨床力の向上を可能にする

る感染症診療・教育の開拓一

佐賀大学医学部附属病院感染制御部<sup>1)</sup>, 佐賀大学医学部内科<sup>2)</sup>青木 洋介<sup>1)</sup> 福岡 麻美<sup>1)</sup>永田 正喜<sup>1)</sup> 長澤 浩平<sup>2)</sup>

【立ち上げの経緯】当院は平成13-14年の菌血症事例の診療状況の検討を端緒に平成15年より横断的感染症診療を試験的に開始した。呼吸器科兼任では対応が困難であったため病院執行部への申請を経て、平成16年度に2名の専任医による感染症診療体制を発足させた。その後、血液培養陽性例を主とする診療支援が各診療科に受け入れられるにつれ、感染症の診断と抗菌薬治療に関するコンサルテーションが徐々に増え始めた。また、抗菌薬の使い方が解らないという現場の声と、新臨床研修制度の特徴を背景に、平成18年度より二年度研修医の選択コースとして感染症診療を開設した。現在は「感染症専門医2名(一時期3名)と二年度研修医2~5名」で毎月70例前後の感染症診療を行っている。【感染症診療】感染症コンサルト件数は平成16年度(当時、感染対策室)から平成19年度(感染制御部)まで530, 645, 763, 718名/年(病床数604)であり、感染症診療に対する高いニーズが実感される。月別に幾分の変動はあるものの、コンサルト内訳としては血液培養陽性が最多であり、呼吸器感染症、尿路感染症がこれに次ぐ。感染症専任診療体制の導入に並行して菌血症患者の予後は顕著に改善している。呼吸器/尿路感染症、その他についても、診療に基づく患者病態の把握により可能な限り過不足のない抗菌薬治療を可能にしていると考えられる。これらの感染症は感染対策上のbenchmarkでもあるが、個々の感染症診療により、微生物学的データの解析では気付きにくい日々の感染対策に内在する課題や新たな戦略を想起することも少なくなく、診療と対策は院内感染症医療の質向上に相乗的作用をもたらすと考える。一方では、感染対策的指標データが感染症診療の質を必ずしも鋭敏に反映するものではない印象も受ける。全コンサルト事例には様々な感染症が含まれるが、各診療科に頻度の高い感染症のコンサルト依頼を通して、最近では初回診療時に標準的抗菌薬が既に選択されている事例も多い。診療支援を基盤とする故か、院内抗菌薬policyへのハードルは非常に低い。【卒後研修】感染症を選択する二年度研修医(平均在籍期間)は平成18年度から順に13名(1.4カ月)、17名(1.3カ月)、28名(2カ月)を数えている。患者全身病態の把握と感染症考察に必要なプロブレムの抽出と統合(感染症を示唆する臨床兆候を患者全体像のどのようなcontextの中で捉えるか)、グラム染色、抗菌薬 empiric/target therapyの基本的臨床能力の修得を目的とする研修機能を重視している。コンサルトに必要な主治診療科とのコミュニケーション能力も必然的に試されると同時に、一般的診療能力の形成的評価が指導医側にも課される。過去3年間に血液、呼吸器、循環器、消化器の各内科、7名の後期研修医(三年次)が自らの希望により感染症をロー

テートし、平均在籍期はいずれも2~3カ月と二年次研修医に比べて長い。感染症専門医が働きかけることのできる医師は広く潜在している。【感染症診療の展望】各診療科で感染症診療経験者の裾野が広がることは今後の確実な診療の質向上に繋がると考える。とはいえ、より若い世代の指導者を育成することも急務である。しかしながら、感染症という専門診療能力に加え、患者病態を全身的に捉えることが要求される一般感染症医が、総合診療的機能の拡充余地が比較的多い我が国において今後どのように育成され得るか、未知の部分も多い。感染症専門医の医師像を明瞭にすることは本学会の重要課題の一つであるが、専門医としてのrole modelを施設内で自ら形成して行くことが専門医個人に求められる。

### 3. 奈良県立医科大学病院では一感染症診療における「人財」育成のために～大学医局ができること～

奈良県立医科大学感染症センター

笠原 敬, 三笠 桂一

奈良県立医科大学の感染症センターは、当時のSARS騒動のさなか、2003年10月に産声をあげ、2004年4月から本格的に活動を開始した。当初のスタッフは、全員が呼吸器・血液内科の出身で、呼吸器感染症やHIV診療においてはすでに実績があったが、その他の他科感染症診療や感染対策においては、まさに試行錯誤の日々であった。スタッフは院内外の研修などで経験を積み、感染対策においては認定感染管理看護師を迎え、業務が軌道に乗り始めた2005年4月には初めての臨床研修医を迎えた。その後、2007年4月には、初めての後期研修医を迎え、同年10月から、いわゆる「関連病院」への医員の派遣を開始し、2009年1月には3人目の医員派遣を予定している。現在では当科の体制は、助教以上4名のスタッフ、4名の後期研修医、そして常時2名前後の初期研修医となっている。また、学生教育としては、いわゆる講義と、BSL、それにクリニカルクラクティブを行っている。

当科の第一の特徴は、「感染症の何でも屋」である。不明熱や院内発症の感染症のコンサルテーションはもちろん、針刺し、輸入感染症、アウトブレイク対応、ワクチン、寄生虫、HIVなど、およそ感染症が関係しうる分野には、「まず手を出す」というスタンスをとっている。この点で、「大学病院」であるメリットははかりしれない。疾患のバリエーションはもちろんだが、寄生虫や微生物、HIVなどの専門家が揃っている。もちろん、大学病院では数少ない「第一類感染症指定医療機関」に指定されているというのも重要で、PPEの着脱トレーニングや、県内他病院と協力した大規模なシミュレーションなど、一類感染症診療における十分な教育環境を提供している。

第二の特徴は、「自前の病棟を持っている」ことである。このことは、特に学生や初期研修医教育においては大きなメリットで、主治医としての責任の持ち方や、患者説明の仕方、各種手技の経験や合併症に対する対処、さらに一連の疾患の全経過をみる、という点では「主治医になる」経

験は非常に大きいと考えている。当然ながら、退院後は外来に引き継がれるわけであり、後期研修医は外来枠を持ち、外来における感染症診療の経験の場も提供している。

第三の特徴は、「大学病院」であることである。学生教育や、研修医教育に大学病院が向かない、という議論があるが、こと感染症教育においては、各診療科が揃い(=各診療科の感染症が経験でき)、検査態勢が充実している(=必要な検査を必要な時にできる)大学病院は、極めて理想的な環境である。重症感染症ならば、患者をみたあと検体をもってまず末血の部屋で白血球の分画や形態をみてもらい、微生物検査室に行って、そのあと病理検査室に行く、というようなことが可能である。もちろん「大学」である以上、関連教室と協力した「研究」を行い、エビデンスを自身で創出することも重要であると考えている。

最後の特徴は、「従来の医局制度の長所を生かし、感染症教育のセンター化を実現している」ということである。我々は、医局員を大切な「人財」として育成し、希望に応じて地域の病院に派遣し、地域の感染症診療・感染対策のボトムアップを狙う、という明確なビジョンを持っている。またこのためには、様々な領域・職種の人々と交渉し、協力して問題解決を行うというマネージメント能力を身に付けることも必要であり、早い段階から様々な院内会議などへの出席を義務づけている。さらにその一方で、定期的に国内外の研修への参加を奨励し、“Think globally, Act locally”の意味を何度も反芻している。

感染症教育が、全ての臨床医に行き届き、理想の感染症診療が行われる日はまだ遠い。しかし、当科をローテートした研修医はすでに20名以上にのぼり、彼らは内科や外科など様々な診療科で活躍しつつある。我々は小さな一歩ではあるが、確実な一歩を踏み出しつつあると実感している。

### 4. 東京都立駒込病院では

東京都立駒込病院感染症科

味澤 篤

当院は、都の「癌と感染症の高度医療センター」と位置づけられており、感染症指定病院に指定されている。HIV感染症については都のエイズ中核拠点病院に指定されている。感染症教育の一般目標としては、感染症専門医に要求される各種感染症の病態を系統的・横断的に把握すると同時に、基本的な診断、検査法および治療法に関する知識を習得する。行動目標としては、A. 感染症に関する知識の習得、B. 感染症に関する検査・技術、C. 感染症の治療、D. 研究を設定している。OJTとしては、病棟患者を主治医の指導のもとに担当医として受け持ち、診察、検査、治療立案、実践および評価を行い、かつ同一患者を受け持つジュニアレジデントの指導を行う。

さらにHIV感染症、マラリアなどの輸入感染症、不明熱などのさまざまな感染症の診断、治療に加えて、院内感染対策や他科のコンサルテーションを行い、多くの感染症例を経験することを目標としている。また細菌検査室も

ローテートし、細菌検査の基本手技術を習得する。当院において経験しにくい結核症などは都立府中病院をローテートすることでカバーし、幅広い感染症に対応できる能力を身に着ける。

平成18年度の実績では、3カ月のローテート中に専門研修医は、ニューモシスチス肺炎・CMV感染症・クリプトコッカス症・HIV急性感染症・HAART導入変更・エイズ関連悪性リンパ腫などのHIV関連疾患を経験していた。また各種肺炎・蜂巣炎・尿路感染症・敗血症・心内膜炎・肝膿瘍・扁桃炎・感染性腸疾患・髄膜炎などの細菌感染症に加え、麻疹・伝染性単核球症・脳炎などのウイルス疾患なども経験していた。輸入感染症であるマラリアやデング熱、さらに発熱・不明熱疾患も経験していた。

また新たにシニアレジデント1年目終了者を対象に感染症科専門医コースをもうけている。感染症科専門医取得に必要な資格として、(1)本領域学会専門医(認定医)に認定されていること、内科でいえば内科認定医の資格を有すること、(2)基本領域学会の研修年限を含めて感染病学の研修を6年以上行っており、内3年間は本会が指定した研修施設で研修を行っていること(当院は指定研修施設である)、(3)感染症の臨床に関して、筆頭者としての論文発表1篇、学会発表2篇、計3篇あること、(4)日本感染症学会会員歴5年以上で、この間、会費を完納していることの4つが求められている。これらの資格をとれるべくカリキュラムを作っている。

#### 5. 聖路加国際病院では一聖路加国際病院感染症科の実践する抗菌薬適正使用への臨床教育一

聖路加国際病院内科感染症科

古川 恵一

1. レジデントによるグラム染色、抗酸菌染色検査の実施、2. 細菌検査プレートカンファレンスの実施、1) 細菌検査技師、感染症科スタッフ、レジデント合同で月1~2回開催。2) 最近の感染症の教育的症例を選んで医師が提示。3) 症例の細菌学的な培地上の所見や顕微鏡像を検査技師が解説。4) 医師は細菌学的検査について学び、検査技師は患者の臨床面について学ぶ。3. 抗菌薬採用薬のコントロール採用薬でないlinezolidなどを使用したい場合、当科が必要とみなせばその患者限定で使用可能。採用薬を選択することの意義は、1) 抗菌薬を熟知して適切に使用しやすい。2) 抗菌薬適正使用の教育を行いやすい。3) 実際の治療に支障はない。4. 特定の抗菌薬について処方理由を明記する義務。5. 当院の抗菌薬使用ガイドラインがある。6. 感染症科による感染症患者の診療とコンサルテーションを通しての指導、感染症の入院患者10数人を主治医として診療する。全科から各種感染症患者のコンサルテーションを受けて診療に協力する。具体的には、1) 各科から連絡を受け、感染症科フェロー、シニアレジデントがまず診察して把握し提示する。2) 感染症指導医が診察し、ディスカッションして診療方針を決定する。3) 各科の医師に方針を連絡し指導、各科医師はほとんどの場

合、感染症科の薦める通りに診療する。4) 当科は患者を毎日回診し、感染の問題が軽快するまでフォローする。主治医として担当する患者とコンサルテーション患者を合わせて常時40~50人台の患者を診療する。回診には週1回、薬剤師も参加する。2007年4月1日から1年間の感染症科診療実績は、当科入院患者219例、各科入院コンサルト患者357例、診療した入院患者は合計576例あり、当科外来コンサルト患者は135例あった。感染症科が診療した全入院患者576例の転帰は、感染症による死亡者は18例(3%)で感染症の軽快率は97%であった。7. 重要な感染、問題のある菌の出現に対する早期対応と院内感染管理、1) 血液培養陽性例:細菌検査室から主治医と感染症科に連絡がある。当科は患者を把握し、抗菌薬治療について主治医にアドバイスし診療に協力する、2) 結核菌、薬剤耐性菌なども当科が把握し適切な治療や感染対策の指導を行う。8. 感染症カンファレンスの実施、(主にレジデントを対象に月2回)9. カルバペネム使用規制プログラムの実施当科が薦めるカルバペネム(メロペネム)を使用する適応症は、1) 院内発症の重症グラム陰性桿菌感染症または複数菌感染症、2) 院内発症の重症肺炎(他剤耐性グラム陰性桿菌感染、複数菌感染の可能性がある時)、3) 好中球減少者の発熱時、特に他剤耐性菌や複数菌感染の可能性がある場合#上記1)2)3)においては第3,4世代セフェムやPIPC/TAZなどを使用された既往あり、耐性菌感染の可能性がある場合、4) ESBLなど他剤耐性でカルバペネム感受性グラム陰性桿菌感染症、5) 特殊な細菌性髄膜炎の場合(MSSA, PRSPなど)最大限に効果を発揮し耐性獲得を少なくするためメロペネムは0.5g6時間毎(2g/日)投与を勧める。カルバペネムが処方されると薬剤部から当科に連絡が入る。適正使用されているかどうか調べる。もし起因菌が判明し他の抗菌薬が適切であれば抗菌薬変更を主治医にアドバイスする。カルバペネム使用期間は可能であれば短期間にして他の適切な抗菌薬に変更を勧める。当院では2001年6月~12月に入院患者から分離された緑膿菌の中でimipenem耐性菌は26%あった。上記の方策を実施してから2008年6月から12月までに分離された緑膿菌163株のimipenem, meropenem耐性菌分離率はいずれも4%で少なくなった。多剤耐性菌はない。抗菌薬の適正使用を病院全体で実践することにより感染症の治療率を高め、耐性菌を減らすことが可能と考える。

#### シンポジウム2

##### 感染症をどのように学ぶか。—若手への suggestion—

埼玉医科大学感染症科・感染制御科<sup>1)</sup>、東邦大学医学部微生物・感染症学<sup>2)</sup>

前崎 繁文<sup>1)</sup> 館田 一博<sup>2)</sup>

感染症学は西洋医学の祖であるヒポクラテスから始まり、近年そのパンデミックが懸念されている新型インフルエンザまで最も古くて、最も新しい医学である。また、感染症学は頭のとっぺんから足の先までを対象とし、その診断には基本的な診察能力が必要となる。さらに治療は抗菌

薬を中心とした化学療法が主体となるため、臨床推論から考え出された極めて内科的な治療が行われることもその特徴の一つである。治療の対象となる原因微生物は抗菌薬の影響下で常に変化し、薬剤耐性菌を生み出すためミクロの思考が必要となる反面、感染症の流行や院内感染など時に社会的あるいは全世界的な問題に直面することもあり、それに対応にはマクロの思考が求められる。このように特殊で複雑な感染症学の教育がこれまでわが国で十分に行われてきたか否かは疑問も多い。そのよう中、2004年から施行された初期臨床研修制度を契機にわが国の臨床医学における卒前および卒後教育は大きな変換点を迎えている。その目的の一つはより幅広くかつ総合的な臨床能力の習得であり、感染症学の教育はまさにその目的にマッチするものと考えられる。その意味でも感染症学に興味を示してくれる若い医師も多く、そのような医師に対してより魅力的な感染症学の教育を提供することは今後ますます重要となる。今回のシンポジウムではより幅広く、かつ総合的な感染症学の教育を行うためには何が必要となるか、それぞれの道でこれまで感染症学の教育を受け、現在はその教育を提供する立場にある演者の先生方にご自身の経験をもとに意見を述べて頂くとともに、参加されている若い医師にこれからどのように感染症学を学べば良いか、その道筋を示していただきたい。押谷先生にはグローバルな視点から感染症学が持つ社会的ならびに公衆衛生的な面をWHOにおける経験をもとに示していただき、本郷先生、吉田先生にはそれぞれ米国、英国、ドイツにおける感染症学を学ばれた経験から、わが国の感染症学の進むべき道を示していただく。さらに有吉先生からは感染症の患者が多い、開発途上国での経験を下に、わが国の医師の役割などから感染症学の教育を示していただく。本シンポジウムはそれぞれの演者および司会を交えて、参加されている方々とともに討論を中心としたものになることを期待して、一人でも多くの若い医師がその信念の下に自らが進むべき感染症学の研鑽への足がかりとなることを切望する。

### 1. WHOでの経験を含めて—感染症コントロールの国際舞台で働くために—

東北大学大学院医学系研究科微生物学分野

押谷 仁

世界保健機関(WHO)は健康問題を扱う国連機関であり、ジュネーブにある本部以外に世界の6つの地域に地域事務局を持っている。その一つである西太平洋事務局(Western Pacific Regional Office: WPRO)はフィリピンのマニラにあり、アジアの一部とオセアニアおよび太平洋の37の国と地域を管轄している。私はこのWPROに1999年から2005年まで6年以上にわたって勤務していた。私が担当していたプログラムは新興感染症などのアウトブレイクを起こす感染症を主に扱っているプログラムであり、この6年間の間にアジアを中心に大きな流行を起こしたSARS(Severe Acute Respiratory Syndrome:重症急性呼吸器症候群)やH5N1による鳥インフルエンザを現

場で体験することになった。SARSはWPRO地域で世界の報告症例数の95%以上が発生し、WPROがSARS対応に重要な役割を果たした。この流行では初期の段階で中国・ベトナムで現地での対応にあたり、その後はWPROで特別チームのリーダーとして対応にあたった。また2003年末から始まったH5N1の鳥インフルエンザの流行でもベトナムで初期対応に当たり、またWHOの対処方針の決定のプロセスにも関わってきた。グローバル化が急速に進展している現代社会にあっては、SARSや鳥インフルエンザのような感染症が国境を越えて広がるリスクはますます高まっていくと考えられる。このようなグローバル化するリスクに対しては国際社会が協力して立ち向かう必要がある。アジアを中心にして起きたSARSや鳥インフルエンザに対し日本の感染症の専門家がもっと積極的な貢献をすべきではなかったのかと考えている。WHOの派遣する国際チームの中でさまざまな国の人と対等に仕事をするためにはある程度の英語力が必要となるが、日本人がこのようなアウトブレイクの際に十分な貢献ができない理由は語学力だけの問題ではないように思われる。SARSや鳥インフルエンザといったアウトブレイクが実際に起きている現場では狭い専門領域のことしか知らず、応用力のない基礎研究者はほとんど役に立たない。そのような場面で必要とされるのは応用力を持った人材、特に公衆衛生的見地からものを考えられる人材である。アメリカのCDCの研究者はラボの研究者であっても日常的に疫学や公衆衛生を専門とする人たちと一緒に仕事をしているし、アメリカ国内だけでなく世界各地のアウトブレイクの現場に派遣されることも多い。日本でも国際感覚と公衆衛生の基礎知識を持って世界各地のフィールドで活躍できる人材が育成されていくべきであると考えます。

### 2. アメリカでの経験を含めて—初期臨床感染症学から始めよう—私の日米での感染症科研修を踏まえて—

武蔵野赤十字病院感染症科

本郷 偉元

感染症は面白い。中でも臨床感染症はとくに面白いと思っている。

私の臨床感染症との出会いは沖縄県立中部病院であった。私が研修を受けた頃、同院にはふたりの感染症専門医がおられた。喜舎場朝和先生と遠藤和郎先生である。おふたりそれぞれが日本の臨床感染症、感染管理の草分けであった。両先生の“ご苦労”も傍で拝見してきたつもりではある。

初期研修後、他院で研修を続けていた頃、正直言ってやる気を失くした時期もあった。ところが、1999年の春頃、敬愛する先輩方に元気や勇気を与えていただくことが続いた。これがきっかけでアメリカで臨床を学ぼう、それも感染症を、と決意した。

2001年に渡米し内科レジデンシーを開始し、2004年からバンダービルト大学で感染症科フェローシップを始めた。バンダービルトは南部のハーバードとも言われる名門

メディカルセンターであった。感染症科の指導医は25名程で、各学年に5名のフェローがいた。指導医は世界的な人達も多く、感染症の教科書であるマンデルの共著者もたくさんいた。ローテーションでは、大学病院のエイズ患者を中心とする感染症・大学病院の一般感染症コンサルテーション・退役軍人病院の一般感染症コンサルテーション・大学病院および退役軍人病院の移植感染症コンサルテーション・関連私立病院の感染症コンサルテーションの5つを経験した。米国では感染症科はコンサルトを受けるだけのことが多いが、バンダービルトは入院ベッドも持つ稀なプログラムであった。外来は週に1回でHIV/AIDS患者を診た。このクリニックも全米で高い評価を受けているHIV専門クリニックであった。フェローは患者ひとりを実験室で診るたびに指導医にプレゼンテーションしチェックを受けた。リサーチでは中枢神経感染症の臨床やエーリキア症という米国南部に多いダニ媒介感染症の臨床を行った。

他には、結核外来、小児感染症科、トラベルクリニック、SHEA (Society for Healthcare Epidemiology of America) のオンラインのHospital epidemiology のコースの受講、IDSA (Infectious Diseases Society of America) での学会発表、などなども経験させてもらった。

カンファレンス類も豊富であった。週に一度は症例カンファレンスがあった。もちろん診断名は伏せてあり、年齢や主訴、病歴などから診断や起因微生物を当てる形式であった。毎週3症例が検討された。指導医が司会し、フェローが症例をプレゼンテーションし、その場で指名を受けた別の指導医が問題解決していく方式であった。臨床ローテーション中のフェローはこのカンファレンスで2週間に一度は症例を発表し、簡単な文献的考察を加えなければならなかった。そして優秀かつ人格者である指導医達の思考プロセスから学ぶことはまたとない極めて貴重な教育機会であった。またジャーナルクラブもあったし、HIVクリニックでも毎週症例検討会があった。

上記の他に、微生物検査室では毎日Plate rounds (興味深いグラム染色・培地上のコロニー・培養過程/結果、などを臨床像もあわせディスカッションする)があったし、医学・医療のはほぼ全分野のカンファレンスがキャンパスの至るところで毎日のように行われており、ほとんどのカンファレンスに自由に参加できた。

本講演ではこれらの私の経歴・経験を踏まえ、若手医師達に臨床感染症の醍醐味を伝えることができたらと思っている。どの科もそうだが感染症にも無限の広がりがある。その中で私なりに大切に思っていることをお話ししたい。そして他のシンポジストの先生方とのディスカッションを通して、感染症はこんなに面白く、いろいろな勉強の仕方、アプローチの仕方があることを皆様に感じていただければ幸いである。

### 3. ドイツでの経験を含めて一なぜ感染症を学ぶのか～ドイツ・イギリス・アメリカでの経験を踏まえて～

Channing Laboratory, Brigham and Women's

Hospital, Harvard Medical School, 獨協医科大学  
病院感染総合対策部, 臨床検査医学講座

吉田 敦

感染症に興味を持っている、学びたいけれども具体的にどのように行動したらよいか、とまどっておられる若手医師の方は多いと思います。どこで何を学べるのか情報が少ないと感じておられるかもしれません。また何を学ぶか迷っておられるかもしれません。

かつては、といってもごく最近まで、自分の中にも同じようなとまどい、迷いがありました。近年、感染症診療や感染対策に関する関心が非常に高まっていますが、残念ながら若手医師を教育して下さる中堅の医師は多くなく、自分の模範とすべき先輩医師の姿を捜し求めつつあったからです。

このような中で、ドイツ、イギリス、アメリカと3カ国で感染症を学ぶ機会を得ました。ドイツではフランクフルト大学内科感染症部門にて入院患者の診療と検査室業務、臨床研究にたずさわりました。日本とほぼ同じスタイルの回診から毎日が始まりましたが、鑑別診断の早さ・的確さ、徹底的に議論する姿勢、患者と医師の関係の構築といった示唆に富む経験ができました。さらには感染症医が微生物検査室にも勤務し、臨床微生物学に極めて造詣が深いこと、基礎の微生物学講座と感染症部門とが非常に緊密な関係にあり、基礎講座から臨床への支援体制がしっかりしていることには目をみはりました。感染症部門と検査室、基礎講座の協力により、SARS コロナウイルスの塩基配列が決定されたのもほぼこの時期でした。なお当大学は以前の国立実験治療研究所にあたり、約100年前に秦 佐八郎、志賀 潔 両博士がPaul Ehrlichの下でサルバルサンなど抗菌化学物質の研究にいそんでいたところで、日本人にはなじみの深い場所です。

感染症病棟には、HIV/AIDS患者から、熱帯・亜熱帯地域の感染症例、さらにはイラクに駐留する米軍の兵士までが入院してきました。欧州の交通の要衝ゆえ、多彩な症例に出会うことが出来たわけですが、航空機による交通がますます盛んになっている今日、感染症の伝播に関して地球規模で考える重要性を実感したのもこの時です。

このためドイツに続いて留学したイギリスでは、ロンドン大学で熱帯医学・旅行医学を専攻しました。学生として感染症を「学ぶ」立場になった訳ですが、遠く離れた熱帯地域の感染症に関し、教育・研究体制とそれを支える図書館などの支援サービスが充実していることに、層の厚さを感じました。そして教育・研究を長期に安定して行えるようなシステムを構築することが、いかに重要であるかを教えられました。なおロンドンでの経験は、帰国後にJICA健康管理センターで隊員や職員の感染症に関する健康管理・相談対応を行う際、非常に役に立ちました。年に一度のアフリカの医療機関の視察も大変意義深いものでした。

現在は米国Harvard大学で常在菌に対する粘膜免疫と、莢膜多糖体による免疫調整作用について基礎研究を

行っています。感染症を理解するには微生物と免疫両方からの理解が欠かせないものであり、今後は抗微生物薬ばかりに頼らない、予防に重点を置いた感染症の制御が求められるとの立場に立っています。米国も耐性菌の制御には苦慮しています。現在とは異なる新しいアプローチを検討することが急務であり、それには総力を挙げて取り組まねばならないことを肌身で感じています。

以上3カ国の感染症に取り組む姿勢は様々です。私の立場も臨床医、学生、研究者と異なっています。若手医師の皆様が将来どのような方向に進むべきか、今回の紹介がお役に立てば幸いです。「感染症を学ぶ」ことにはいろいろな方向があってよく、それがますます面白さを増すのだと感じています。そして学ぶためには、時には海外まで足を踏み出して、若さゆえの大胆な行動に移してみることも大事だと思います。その環境に身をおいてみなければ分からないことも多いですし、広い視野と多角的な視点を持つこと、これもまた感染症を学んでいく上で極めて重要であるからです。

#### 4. 開発途上国での経験を含めて一熱帯地（開発途上国）で感染症を学ぶ～アフリカ・アジアの経験から～

長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野

有吉 紅也

熱帯地（開発途上国）で学ぶ感染症は、マラリア・デング熱・腸チフスなどのいわゆる熱帯感染症だけで、熱帯地に行ってこれらの熱帯感染症患者を診察すれば、熱帯感染症が理解できるとお考えの方も少なからずいるかと思う。筆者は、アフリカ・アジアに10年以上現地滞在しながら感染症と向き合ってきた。そして、自分自身が熱帯地で学んだ感染症についての最も大切なメッセージは何かを考えてみたとき、それは「感染症のもつ多面性」を学ぶことではないかと思っている。もちろん、熱帯地で学ぶ感染症のひとつに、エキゾチックな熱帯感染症があることは確かだ。しかし実際に熱帯地で遭遇する感染症の大半は熱帯感染症ではない。熱帯感染症は、熱帯地の臨床現場における鑑別診断の一部でしかないのだ。私は、熱帯地で学ぶ感染症のもっと大事なことは、同じ病原体であっても、その“病気”や“流行パターン”（そしてそれら対策方法）は、病原体をとりまく環境や宿主因子によって異なる様相を呈することを実感できることだと思っている。これから感染症をより深く理解したいと志している若手医師への Suggestion は、自分のキャリアのなかで、一度は日本や欧米を飛び出てアジア・アフリカへ出かけ、異なる免疫記憶応答、異なる宿主遺伝子多型、そして異なる社会・経済・文化背景や行動様式を持った現地の人々の間で伝播する感染（症）とじっくりと向き合ってみることをお勧めする。熱帯地には、日本や欧米では遭遇できないスケールの様々な感染症に関する重大な問題や感染症の不思議な現象が山積している。これらの多くは、これまで Neglect されてきたがゆえに欧米の教科書をいくら読んでも解決できない、こういった未解決な課題に対して、ひとつひとつ丹念に、そ

して科学的に取り組むことによって、感染症を微生物学・免疫学のみならず疫学・文化人類学まで多角的に理解し、常に問題の本質を見極める能力が養われると思っている。そして、これらのなぞを解き明かす地道な努力が、結果として現在も熱帯地の人々の社会・経済発展の大きな助けになっている感染症問題の解決に繋がるものと私は信じている。

#### 感染症講座 1：指導医講習会を兼ねる

##### 輸入感染症シリーズ

慶應義塾大学医学部内科学<sup>1)</sup>、獨協医科大学越谷病院臨床検査部<sup>2)</sup>

増田 剛太<sup>1)</sup> 春木 宏介<sup>2)</sup>

今日のが国で用いられている術語「輸入感染症」は日本国内に常在しない感染症（ウイルス性出血熱、黄熱、ペスト、デング熱、チクングニヤ、マラリア、リーシュマニア症、メリオイドーシス、ブルセラ症、重症急性呼吸器症候群 [SARS] など）や国内にはまれにしか存在しない感染症（細菌性赤痢、コレラ、腸チフスなど）に海外で罹患した宿主が日本に入国したとき、その感染症を意味する。日本は島国であり、かつては海外との往来手段が主に海路によっていたため、海外諸国と日本との人的往来は頻繁ではなく、また航海日数も長かったため、海外で流行している伝染性疾患が国内にまで持ち込まれることはまれであった。しかし、昭和45年（1970年）にわが国に導入されたジャンボジェット機航空網は多数の旅行者を短時間内に遠隔地に移送することを可能にした。日本人海外出国者数は1990年に年間1,000万人、1995年に1,500万人を超えてからは、近年の米国同時多発テロ事件やSARSの影響を受けて多少の凹凸を示したが漸増を続け、2007年には年間1,700万人に達した。これら出国者の多くが短期間の旅行後に日本に再入国する。さらに、日本国民の所得水準の向上、経済力増強に伴う日本円の価値上昇によりもたらされた円高基調の進行によって円為替交換比率が大きく変動したことが日本人の海外旅行を容易にし、今日の海外旅行ブームを形成した。さらに、外国人の日本への入国者数も年々増加しており、2007年には年間900万人を記録した。すなわち、日本人・外国人を合算すると今日では毎年2,500万人がわが国に入国しており、これら旅行者（来航者）がわが国に存在しないか、あるいはまれな感染症を輸入感染症として日本国内に持ち込む可能性がある。感染症罹患の危険度は旅行（来航）地域により異なる。海外文献（International Travel and Health, WHO, 2001）によれば、最も高頻度にみられるのは旅行者下痢症（細菌性赤痢、コレラを含む）であり、発展途上国への1カ月間の旅行では旅行者の30～80%に証明される。そのほか旅行地域によりA型肝炎、B型肝炎、マラリア、腸チフス、デング熱、髄膜炎菌感染症などの発症が報告される。すなわち、これら感染症流行地域からの帰国者（来航者）には、これらの疾患を輸入感染症として国内に持ち込む可能性があることを理解する必要がある。輸入感染症は発熱、下痢、発疹、全

身倦怠感など日本国内で日常的にみられる疾患に似た非特異的徴候を示すため、わが国の臨床現場では看過・誤診される危険性がある。腸チフス・パラチフスやマラリアなどは早期診断により救命できるが、診断治療の遅延により重症化して死亡する危険性のある疾患として特記する必要がある。今日の臨床では患者病歴の聴取に際し、必ず海外渡航歴を含める必要があると考える。

### 1. コレラ

東京都立駒込病院感染症科

菅沼 明彦

コレラ菌はビブリオ属のグラム陰性桿菌である。WHOは、O1, O139を有し、かつコレラ毒素を産生するものをコレラとし、日本もこれに準じた基準を用いている。現在コレラは感染症法により3類疾患に分類とされている。世界は1961年から持続するO1エルトル型による第7次流行の最中である。O139型によるベンガル型コレラは、現在に至るまでアジア地域に限局して流行している。WHOへの報告数は、この数年間は10万人台で推移し、その死亡率は2%弱とされる。地域別では、アフリカからの報告が非常に多く全体の95%を占めている。日本国内の報告数は、国内発生例・輸入感染例あわせて年間20~80例で推移している。コレラの重症度は症例により様々だが、典型例では、突然始まる多量の水様便と、それに続発する脱水が認められる。進行すると腎不全、代謝性アシドーシスを認める。治療は適切な体液・電解質管理が根幹を成す。重症例では、バイタルサイン、IN-OUTバランス、血液生化学、血液ガスなどを頻回に確認しながら治療を進めていくことが重要である。抗生剤投与は、有病期間の短縮と菌排出期間の短縮に寄与する。予防には、流行地域における飲食物への注意と汚染された水を用いた入浴、水泳を避けることなどが重要である。ワクチンは、皮下注射による不活化ワクチンが国内で使用可能であるが、予防効果、持続期間は十分とは言い難い。海外では、経口の全菌体不活化ワクチン及び生ワクチンの効果が検証されている。

### 2. 腸チフス・パラチフス

横浜市立市民病院感染症内科

相楽 裕子

病原体：サルモネラによって起こる疾患のうち、腸チフスとパラチフスはチフス性疾患と総称され、細網内皮系での増殖に伴う菌血症と腸管局所病変を特徴とする全身性感染症である。我が国の法律上の原因菌は各々チフス菌 *Salmonella Typhi* とパラチフス A 菌 *S. Paratyphi A* である。1999年4月施行された「感染症法」で両疾患は2類感染症に指定された。その後2度の改正があり、2007年4月1日以降3類感染症に変更された。感染源がヒトに限られているため、衛生水準の向上とともに減少し、基本的な感染予防策が実施されれば一般医療機関での治療が可能となったためである。

発生状況：我が国では年間100例前後の届け出があり、その多くは東南アジアなど海外での感染である。現在の問

題点としては、本症に対する選択薬であるCP、ABPC、STに対する多剤耐性菌、さらに現在の第1選択薬であるニューキノロン（NQ）薬低感受性菌あるいは耐性菌がインド亜大陸を中心に出現していることである。

臨床症状・検査所見：通常1~3週間の潜伏期間を経て39~40℃に達する発熱で発症する。週後半になると比較的徐脈、バラ疹、肝・脾腫が出現する。下痢は必ずしもみられない。第2病週には40℃台の稽留熱が続き、下痢と便秘が相半ばする。第3病週には発熱は弛張型となり解熱傾向を示す。この時期は腸管病変が潰瘍形成期に当たるため、腸出血や腸穿孔が起こる危険がある。第4病週には解熱し、自覚症状は急速に改善される。未治療の場合発熱は4週間以上にわたって続くが、播種菌は胆嚢やパイエル板などにほぼ限定されている。従来、腸チフス・パラチフスでは持続する発熱のほか、比較的徐脈、バラ疹、脾腫が三大徴候とされてきたが、最近では、比較的徐脈60%、脾腫40%、バラ疹10%未満の出現率である。病初期に下痢がみられないことが本症の特徴のひとつであったが、最近では高率に出現している。最も頻度の高い合併症である腸出血、再発・再燃はNQ薬の導入によって低下したが、NQ薬低感受性菌では再発・再排菌率が10%程度まで上昇している。検査所見で特異的所見とされてきた白血球数減少、リンパ球増加は病初期には少ない。発病2週間以内では白血球数は正常か増加する例が多く、好中球優位である。貧血、血小板減少、凝固能低下も認められる。CRPの増加は中等度である。GOT、GPT、LDHの軽度から中等度の上昇が病初期からみられる。

診断：臨床診断には上記症状・所見のほか、1カ月以内の途上国への渡航歴が参考になる。確定診断は血液、糞便、胆汁、場合によっては骨髓、リンパ節などからの菌検出による。すでに抗菌薬が投与されている場合は2日程度休薬して検体を採取する。ウィダール反応は信頼性に欠しい。鑑別診断すべき疾患は、海外渡航歴のある場合にはマラリア、デング熱、A型肝炎、つつが虫病、紅斑熱、ウイルス性出血熱などである。発熱患者に対する血液培養を的確に行えば診断は困難ではない。

治療：チフス性疾患に対して有効性が認められているのはCP、ABPC、AMPC、ST、NQ薬および一部の第3世代セフェム薬に限られる。上記のような耐性菌増加状況であるため、導入以来第1選択薬であったNQ薬の地位が低下しつつある。NQ薬感受性菌の場合は通常量の4/3量を2週間経口投与する。NQ薬低感受性菌の場合にはceftriaxone (CTRX) とNQ薬の併用、NQ薬の増量、azithromycin (AZM) 単独投与などが試みられている。法律上は、発病後1カ月以上経過して治療終了後48時間以降24時間以上の間隔で連続3回培養陰性であれば法律上病原体をもたないとみなされるが、NQ薬低感受性菌の場合には治療終了後の便培養を1~2週間程度置いて再検した方が無難である。

### 3. マラリア

## 結核予防会新山手病院内科

木村 幹男

マラリアは、国内で通常の診療を行っている限りにおいて、実際に診ることは稀な疾患である。いわゆる感染症法での届出数からすると、2000年の154例をピークとし、その後は年々減少しており、2006年では62例であった。しかし、届出数の減少の要因として予防薬の服用も考えられ、無防備な海外渡航者が罹患するリスクはそれほど減少していないと思われる。また、発熱を伴う他の熱帯病との鑑別においてもマラリアの重要性は低下するものでない。マラリア原虫は顕微鏡下で可視的であるので、診断の gold standard は血液塗抹染色標本の顕微鏡検査、すなわち顕微鏡法である。これは1個の原虫でも検出できるので、理論的には最も感度の良い検査法である。しかし原虫数が少ない場合には多くの血液量を観察する必要があり、一方では、観察できる血液量は非常に僅かである。したがってマラリアの診断のみならず、否定する場合にも問題となる。我々は薄層塗抹の場合、通常の白血球数であれば、白血球が400個ほど現れる視野数を調べ、原虫が見つからなければ一応陰性とする。しかし、患者さんには100%否定できたわけではないこと、発熱が続くようであれば半日~1日後に再検すべきことを伝える。この様な顕微鏡法には熟練を要することは当然である。その意味で、補助的な検査手段として国内未承認の抗原検出キットやPCR法も役立つ。前者についてはHRP2/aldolase 検出系とpLDH 検出系があり、それぞれの特徴を有し、結果は迅速に得られる。PCR法については、演者が関係したのは岡山大学綿矢教授の方法であり、後日結果を得て、補助診断として役立ててきた。マラリアの治療に関しては、三日熱、卵形、四日熱マラリアの場合、急性期治療としてクロロキンをを用いるのが標準である。ただし、三日熱マラリアにおいて軽度のクロロキン耐性が出現していることも念頭におく。また、これらの3種の中で三日熱と卵形マラリアの場合、急性期治療の後に、肝臓に残存して再発の原因となる休眠原虫を殺滅するため、特殊な抗マラリア薬であるプリマキンを用いる。ただしプリマキンに対する低感受性が問題となっており、従来に比べて高用量が推奨されつつある。熱帯熱マラリアの治療については、脳症その他の合併症がない場合と、合併症のある重症マラリアとに分けられ、前者の多くは経口投与が行われる。国内承認薬のメフロキンは精神神経疾患の既往歴を有する症例などでは使いにくく、他の薬剤、すなわちキニーネ経口薬+ドキシサイクリン、アトバコン/プログアニル合剤、アーテメター/ルメファンリン合剤などが選択肢となる。重症マラリアでは非経口投与を行ない、古典的なキニーネ注射薬はいまでも重要であるが、最近ではアーテミシニン系注射薬の評判が高まりつつある(ただし、国内では入手が困難)。また、重症マラリアの初期治療にアーテミシニン系坐薬が評価されつつあるが、吸収が一定しない可能性も危惧される。国内承認の抗マラリア薬は3種類のみであり、キニーネ経口薬、スルファ

ドキシシン/ピリメタミン合剤、メフロキンである。上記の抗マラリア薬の多くは国内未承認であるが、演者が主任研究者を務める熱帯病治療薬研究班(略称)が国内導入し、必要な場合に使用できる体制を確立している。また、当研究班は熱帯病・寄生虫症の診断および治療に関する問い合わせにも、可能な限り対応している。予防には防蚊対策、予防内服、スタンバイ治療の3本柱があり、防蚊対策はマラリア浸淫地への渡航者全てに勧められる。しかし後2者は薬剤を使用する手段であり、旅行医学の世界で出されているデータ、副作用、渡航者の考え方などを総合的かつ慎重に考慮して決定するオプションと位置づけられる。

## 4. デング熱

国立国際医療センター戸山病院国際疾病センター

加藤 康幸

デング熱はフラビウイルス科に属するデングウイルスによる発熱性疾患である。ウイルスには4つの血清型があるが、異なる血清型間での交差免疫が長期間維持されず、流行の持続と再感染時の重症化の一因となっている。ネッタイシマカの刺咬を通じてヒトからヒトに感染するが、国内にも生息するヒトスジシマカも媒介することができる。世界中の熱帯、亜熱帯に常在するが、日本人旅行者の多い東南アジアで患者数が最も多く、近年輸入症例が増加している。症例のほとんどは成人であり、インドネシア、フィリピン、インド、タイなどで感染する機会が多い。マラリアの排除された都市やリゾート地でも感染の機会がある。

潜伏期は3から7日間で、突然の発熱(39℃以上)で発症し、頭痛、皮疹、関節痛を伴うことが多い。皮疹は様々なパターンをとりうるが、第4病日以降の四肢中心の紅斑性丘疹が最も特徴的である。また、点状出血を認めることも多い。デング出血熱では血管透過性亢進が病態として重要であり、脈圧の低下、ショック、ヘマトクリットの上昇、胸腹水の貯留などで特徴づけられる。血液検査では、白血球数および血小板数が低下し、AST、ALT、LDHは高値のことが多い。4類感染症届出の要件ともなっている有熱期の病原体診断(RT-PCR)および回復期の血清診断(特異的IgM、IgG抗体)は保険収載されていないため、地方衛生研究所や国立感染症研究所に依頼する。すでに海外では、優れた迅速診断キットが市販されている。

旅行者においてデング出血熱はまれで、予後は一般に良好である。発症から5~7日ほどで自然に回復する機会が多い。対症療法に加え、血漿漏出の評価を毎日行うことを原則とする。患者が有熱期にある場合は血液曝露による職業感染に注意する。これは、症状、所見が類似している他のウイルス性出血熱(一類感染症を含む)の診療を考える上でも重要なことである。

## 感染症講座2: 指導医講習会を兼ねる

## 各科感染症シリーズ

国立病院機構東京医療センター小児科<sup>1)</sup>、東邦大学医療センター大森病院外科第三講座肺がんセンター・呼吸器診療部<sup>2)</sup>

岩田 敏<sup>1)</sup> 草地 信也<sup>2)</sup>

小児感染症においては、対象が成長期にある小児であることから、感染症の種類、診断、治療の点で成人ではみられないさまざまな問題点がある。小児の感染症は急性症が多いことが特徴であるが、敗血症、髄膜炎、肺炎などの疾患では年齢により頻度の高い病原微生物が異なること、分離菌の薬剤耐性パターンが成人とは異なる場合があること、同じ病原微生物でも年齢によって起こしやすい感染症の種類が異なることなどの点を、感染症治療を行っていく際に考慮する必要がある。また年齢によって体内動態が異なる点（特に新生児）、小児に特有あるいは多い副作用が認められる点などを考慮し、小児や新生児における体内動態、有効性、安全性の判明している抗微生物薬を選択する必要がある。今回は、千葉大学小児科の石和田稔彦先生から、感染症指導医として知っていなければならない小児感染症の診断、治療のポイントについて、小児科および感染症専門医としての立場から解説していただく予定である。特に小児科を専門としない感染症指導医にとって、示唆に富んだ内容となるものと期待している。外科系感染症は、対象臓器によって起因菌、重症度・予後、抗菌薬の移行性、術後感染症の種類などが大きく異なり、また、感染症対策、治療のエンドポイントも異なる。例えば、心臓手術では縦隔洞炎は、その頻度は少ないとはいえ死亡が高いために、“生命”を第一に考え、濃厚な抗菌薬療法が必要となり、耐性菌の出現や比較的軽症の superficial SSI は軽視されがちである。一方、死亡率が少ないとはいえ、骨頭置換術の術後に人工関節の感染を生じた場合には、これを除去しなくてはならず、整形外科医にとっては人工関節の感染は、心臓外科医の手術死亡と同じくらいの意義がある。このため、外科系感染症の対策・治療は、おのおのの診療科がその専門的知識、経験、エビデンスをもとに編み出されたものであると考える。今回、兵庫医科大学感染制御学竹末芳生先生、東京慈恵会医科大学青戸病院泌尿器科清田浩先生、藤田保健衛生大学坂文種徳徳會病院耳鼻科鈴木賢二先生におおのの領域の感染症の特徴、病態、治療、対策を述べていただくことは感染症を学ぶ本学会員にとって大変貴重な機会を頂けるものと期待している。

### 1. 小児科領域感染症—小児感染症の診断と治療のポイント—

千葉大学大学院医学研究院小児病態学

石和田稔彦

小児科領域における感染症診断・治療のポイントは、小児の特殊性をよく理解することである。本講演では、小児感染症の診断・治療について成人との違いを中心に概説する。【診断上の特殊性】1. 小児は免疫学的に未熟なため、臨床経過が早く重症化しやすい。また、特異的な臨床症状を示さないことが多く、言葉で痛みの部位や程度を表現出来ないことが多い。したがって、発熱を呈し感染症が疑われる小児を診察する際には、丁寧に理学所見をとると共に、全身状態の良し悪しを大まかに把握することが大切で

ある。2. 成人に比べ小児では検体採取が容易でないが、抗菌薬投与前には出来るだけ微生物検査を実施し、感染症の種類、重症度を判断した上で使用するべきである。小児感染症においてはある程度原因菌が限定されること、また髄膜炎や肺炎などでは、年齢によって原因菌の頻度が異なることなどを知っておくと初期治療選択薬を決定する際の助けとなる。3. 小児では集団生活を介する感染症に罹患しやすく、保育所や幼稚園、学校での感染症流行状況を聴取することで診断に近づくことが出来る。この際、既往歴、ワクチン接種歴の確認も大切である。4. 新生児の感染症では母子感染が主体であり、母体の感染症の状況把握が必須である。【治療上の特殊性】1. 抗菌薬療法の基本は、原因菌に対し最も強い抗菌力を有する薬剤を十分量、副作用の出現なく投与することである。一般に小児では体重1kgあたりで投与量を決定するので、単純に成人量を体重で換算すると投与量が少なくなってしまう。ただし、成人の最大投与量を超えないことを原則とする。2. 小児では安全面から投与が制限される抗菌薬がある。テトラサイクリン系薬は、骨や歯牙への沈着が問題となることから7歳以下の小児に対する使用は避けることになっている。またキノロン系薬は、幼弱動物に対する関節障害を惹起することから、特別なケースを除き、小児に対する選択薬としては推奨されない。【治療中考慮すべきこと】1. 経口抗菌薬の場合には、服薬コンプライアンスも重要であり、治療効果が乏しい場合には、かならず服薬性を確認し、抗菌薬の飲ませ方を保護者に指導する。2. 先天性免疫不全症は、感染症を契機に発見されることが多い。家族歴、既往歴の聴取が診断につながる場合がある。また、尿路感染症では尿路奇形を、髄膜炎では、内耳奇形、皮膚洞などの有無に注意して診察する。3. 感染症と考え治療をしているにもかかわらず、解熱傾向や全身状態の改善が認められず、また培養検査でも原因菌が見つからない場合には、川崎病、膠原病や悪性疾患などについて、改めて症状や血液データと合わせ鑑別を行う。

### 2. 外科領域感染症

兵庫医科大学感染制御学

竹末 芳生

外科感染症として、代表的な腹腔内感染症を取上げ、細菌性腹膜炎と胆道感染について述べることにする。市中腹腔内感染では大腸菌を中心とする好気性グラム陰性桿菌と *Bacteroides fragilis* を中心とする嫌気性菌が高率に分離され、両者の混合感染を留意した抗菌薬の選択が必要になってくる。一方市中胆道感染では嫌気性菌の比率は腹腔内感染より低率となり、グラム陰性桿菌では大腸菌に加え肺炎桿菌が代表的な細菌であり、グラム陽性の腸球菌も高率に分離される。一般に市中腹腔内感染では、低病原性のため腸球菌を想定した抗菌薬の選択は行われませんが、胆道感染では過去この細菌の病原性も無視できないとして、腸球菌も想定した抗菌薬の選択が行われてきた。以上の分離菌の傾向から、細菌性腹膜炎における抗菌薬の選択はグラム陰

性菌に対するアミノグリコシドと嫌気性菌に対するクリンダマイシン（またはメトロニダゾール）の併用が標準とされてきた。一方胆道感染ではグラム陰性菌に対するアミノグリコシドと腸球菌に対するアンピシリンの併用が歴史的にみて標準治療であった。その後、新たな抗菌薬が開発される度に、これらの標準治療が対照となり無作為比較試験（RCT）が行われ、腹腔内感染ではカルバペネム系薬や piperacillin/tazobactam (PIPC/TAZ) などが、治療薬として追加されていった。一方、胆道感染においては、アミノグリコシドとアンピシリンの併用は、前者の腎毒性の問題や、検出率は高率でないものの後述するように重症例では問題となる嫌気性菌に対する抗菌活性が両者とも弱いという理由で、piperacillin (PIPC) 単独との RCT が行われ、その結果 PIPC が次の胆道感染治療の代表薬となった。ここで問題なのは、細菌性腹膜炎では、その後も次々と新規開発薬との RCT が行われエビデンスが作られ、ガイドラインにして示すことが可能となったが、胆道感染では PIPC 以降 RCT はほとんど行われなくなり、エビデンスに基づいて推奨できる抗菌薬は PIPC などに限られ、現在の通常使われている抗菌薬はほとんど推奨できない有様になってしまった。このことが欧米で胆道感染治療のガイドラインがない大きな要因である。セファロスポリン系薬や新キノロン系薬は腸球菌や嫌気性菌に活性を有さないものが多く、理論的には適応にならないとの考え方から胆道感染において十分に評価されていない。例えばセファロスポリン系薬では唯一 cefoperazone (CPZ) がアミノグリコシド/アンピシリン併用より有効性が証明されているだけである。そのため実地臨床では、PIPC におけるエビデンスを拡大解釈し、例えば緑膿菌やエンテロバクターのリスクがある場合は PIPC とアミノグリコシドの併用を選択し、院内での耐性パターンで PIPC 耐性が問題となるときは PIPC と  $\beta$ ラクタマーゼ阻害薬 tazobactam (TAZ) との配合剤である PIPC/TAZ を選択する。胆道感染では一般的に胆汁排泄型の抗菌薬を選択するが、胆石などで胆汁の流れが障害されているときは、抗菌薬の胆汁中排泄率は低下する。また菌血症を合併した場合は胆道系以外に血流中の細菌もターゲットにおく必要があり、胆汁排泄性は少ないが、単剤でグラム陰性桿菌、嫌気性菌、腸球菌に抗菌活性を有するカルバペネム系薬を選択する。

### 3. 泌尿器科領域感染症—感染症専門医に必要な泌尿器科領域感染症—

東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科

清田 浩

泌尿器科領域感染症には尿路感染症と性感染症があり、両者ともに日常診療でよく遭遇する common diseases である。尿路感染症では、(1) 起炎菌の同定、(2) 感染部位診断、(3) 基礎疾患の検索、(4) 起炎菌が同定されるまでの empiric therapy について概説する。さらに、特殊病態下の尿路感染症であるカテーテル関連尿路感染症の予防と対策についても触れる。性感染症は淋菌とクラミジア感染

症について、(1) 疫学、(2) 感染形式、(3) 薬剤感受性、(4) 治療のガイドラインについて概説する。最近注目されてきた *Mycoplasma genitalium* にも触れる予定である。

### 4. 耳鼻咽喉科領域感染症

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科

鈴木 賢二

耳鼻咽喉科領域は耳、鼻、口腔、咽頭、喉頭より成り、呼吸器の最前線に位置している。特に鼻、咽頭、喉頭は上気道と呼ばれ、侵入する病原微生物と生体が初めて接する部位であり、それらを除去、清浄化している部位でもあり、必然的に感染症の好発部位となっている。よって耳鼻咽喉科では日々の臨床において、副鼻腔炎、扁桃炎、咽喉頭炎など上気道の感染症にしばしば遭遇しており、さらに上気道と耳管を介して交通する中耳の感染症すなわち中耳炎も上気道感染症の類縁疾患と考えられ、代表的耳鼻咽喉科領域感染症の1つである。近年それら耳鼻咽喉科領域感染症の主要起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスの耐性化が問題となっている。耳鼻咽喉科領域では主要感染症の起炎菌に関する全国サーベイランスが4年ごとに施行されており、検出菌の動向と各種薬剤についての耐性化を検討している。これらによると、中耳炎、副鼻腔炎の検出菌内訳は肺炎球菌、インフルエンザ菌の占める割合が増加しており、黄色ブドウ球菌や CNS 属は減少している。これらは実際の菌種の占める割合が増減している場合と検出精度が向上している場合と考えられるが、肺炎球菌、インフルエンザ菌の増加は検出頻度が増加していると考えられ、黄色ブドウ球菌の減少は検出精度の向上によるところが大きいと考えられる。また扁桃炎において常在菌である  $\alpha$  溶連菌を中心とする溶連菌属が約半数を占めているが、これらの真の起炎微生物はウイルスと考えられ、細菌では A 群  $\beta$  溶連菌が最も重要である。さらに肺炎球菌の耐性化は確実に進んでおり、高度耐性化へと増悪傾向にあることが伺われる。肺炎球菌ではマクロライド系薬に対する耐性菌の増加は著しく、 $\beta$ -ラクタム薬に対する耐性菌の割合も 40~50% に増加しており、耐性化の傾向は低年齢ほど顕著である。またインフルエンザ菌では BLNAR、BLPACR などの高度耐性化が進んでいる。インフルエンザ菌においてはセフェム系薬や 14 員環マクロライド薬で耐性化が認められ、BLNAR は 5 歳以下ではインフルエンザ菌全体の 50% 以上を占めている。カタラーリス菌においてもセフェム系薬で耐性化が進んでおり、ABPC 耐性は 75% 以上となっている。緑膿菌では、経口抗菌薬に対する耐性菌の増加が深刻であり、喀痰由来の緑膿菌ではニューキノロン系薬においても耐性化率が 30~40% 以上であることが示されており注意が必要である。幸い耳鼻咽喉科領域においては現時点では、ニューキノロン系薬やカルバペネム系薬に対する感受性は維持されていると考えられる。いずれにしても近年上下気道炎の主要起炎菌の各種薬剤に対する耐性化が進行していることが

伺われ、これらの疾患には、薬剤耐性を勘案して高い感受性を有する薬剤を選択する必要がある、用法・用量に関する正しい知識が要求されるといえよう。講演では耳鼻咽喉科領域の代表的感染症である中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎等を取り上げ、それぞれの原因・症状・主な起炎菌とその耐性化・治療につき詳細を述べる。

### 感染症講座 3

#### 感染症関連ガイドラインシリーズ

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター<sup>1)</sup>、石心会狭山病院呼吸器内科<sup>2)</sup>

岡 慎<sup>1)</sup> 青島 正大<sup>2)</sup>

近年、医療の標準化が求められ、多くの領域でガイドラインが作成され、診療の現場で使用されている。それは感染症領域においても例外ではない。とりわけ感染症領域においては、耐性菌の増加や新しい治療法・デバイスの導入による病態の複雑化など、感染症そのものが変貌しつつあり、適切な対応が診療を行っていく上でより一層求められており、また新規に使用が可能となった抗感染症薬の導入もある。このような状況に対応するため、感染症診療のためのガイドラインが新たに作成されたり、改訂され公表されている。このセッションでは「細菌性髄膜炎」「嫌気性菌感染症」「深在性真菌症」「性感染症」の4分野のガイドラインをガイドライン作成に直接携わった各演者に解説していただく。優れたガイドラインは優れた教育ツールでもあり、通読すると深い理解が得られるが、診療に追われる多忙な医師にとっては時間的な制約もあり、容易なことではない。このセッションにより各ガイドラインのエッセンスを得ることが可能と思われ、「感染症教育を考える」という、本学会のテーマに即して、感染症診療に関与する、あるいは感染症に興味のある若い医師にとっては、各分野の診療のアウトラインを知ってもらう契機となり、経験ある医師によっては知識の整理とアップデートに役立つことを期待したい。

#### 1. 細菌性髄膜炎の今日の治療—診療ガイドラインから—

東京都立駒込病院脳神経内科

岸田 修二

わが国の細菌性髄膜炎の年間発生数は約1,500名と推定されている。本症は抗生物質や検査手法の発達した現代にも関わらず死亡率は高く、また重篤な後遺症の割合も高い。これは診断の遅れによる抗菌薬投与の遅れ、起炎菌同定までの経験的な抗菌薬の選択の不適切さ、起炎菌同定後の治療対応の不適さなどによるものである。初期対応の大半が神経関連の専門医以外の一般臨床医が行っているのが現状であり、これらの問題点を考慮して2006年日本神経治療学会、日本神経学会、日本神経感染症学会の三学会合同で細菌性髄膜炎のわかりやすく実用的な診断と治療の診療ガイドラインを作成した。基本的初期治療に関しては本邦における疫学的背景を踏まえ、簡潔なフローチャートを示し、さらに薬剤耐性菌に対する対応、フォローアップ治

療について記載した。本邦の細菌性髄膜炎の起炎菌は、6歳から49歳までは肺炎球菌が多く、インフルエンザ菌が続く。50歳以上ではこれらのほかにブドウ球菌、緑膿菌、リステリア菌などが加わってくる。これらの菌の耐性化、特にわが国ではペニシリン耐性肺炎球菌の増加がみられてきている。したがって、ガイドラインでは、成人における菌未確定時の初期抗菌薬は、免疫能が正常な50歳未満ではカルバパネム系抗菌薬またはメロペネムまたは第3世代セフェム系抗菌薬とバンコマイシンの併用を、さらに50歳以上または免疫不全者では起炎菌が多様となるために第3世代セフェム系抗菌薬と、バンコマイシン、アンピシリンの併用を推進した。さらに抗菌薬投与直前または同時に副腎皮質ステロイドの併用を推奨した。米国ではペニシリン耐性肺炎球菌の増加に伴い、免疫能正常者における50歳未満の本症の初期治療薬として第3世代セフェム系抗菌薬とバンコマイシンの併用が第一選択薬、第二選択薬としてメロペネムを推奨している。第3世代セフェム系抗菌薬とバンコマイシンによる初期治療で抗菌薬のスペクトラムは充分であるが、バンコマイシンの使用頻度が増加した場合、バンコマイシン耐性菌の出現頻度が上昇することが予想され、この状況を出来るだけ抑制したいとの考えから、カルバパネム系抗菌薬が併記された。このガイドラインでは、抗菌薬の推奨投与量が保険適応を超えた設定である。また50歳以上では重症度を考慮されることなく多くの例で3剤が投与されてしまうことになるし、肺炎球菌に対してエビデンスが高いステロイドの使用を全ての髄膜炎に適應してよいか、ステロイドの種類、投与量、投与期間に関する明確な指針がかけられているなど多くの問題点も存在している。しかしこのガイドラインの主旨は細菌性髄膜炎の診断と治療水準の向上を目指すものであることから、出来るだけスタンダードな方針を提示したものであり、臨床現場で刻々と変わる患者の病態にあわせた臨床家の治療法の裁量権を規制しているものではない。ところで、オランダでは成人細菌性髄膜炎の治療ガイドラインが1997年作成され、その後1998年～2000年に発生した365患者についてガイドラインに沿った治療法と沿わなかった治療法での起炎菌のカバー率を調査した結果では、前者でほぼ98%カバーでき、ガイドラインの有効性が証明されている一方ガイドラインの使用は1/3にすぎなかったとの報告がある。本治療ガイドラインが普及し少しでも臨床の現場で役立つことを期待するとともに、今後ガイドラインの有効性に関して前向き調査も必要であると考えている。

#### 2. 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン

愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学

三嶋 廣繁

人の粘膜上の嫌気性環境に生息する偏性嫌気性菌は、通性嫌気性菌よりも旺盛であり、その場の主役である。嫌気性菌と好気性菌は、粘膜上では人に有益な営みをしていることが知られているが、粘膜の破綻などを契機に組織内に深く侵入して病気を惹起することがある。嫌気性菌による

疾患は、粘膜上の内因性嫌気性菌が組織に侵入し起こる疾患、環境中の外因性嫌気性菌が組織に侵入して起こる疾患、嫌気性菌が産生する毒素が原因となる疾患、嫌気性菌を中心とした正常細菌叢の乱れが原因となる疾患、嫌気性菌による医療関連感染症に大別される。

感染症治療における適正な抗菌薬の選択は、原因菌に対する治療方法として最も重要な意味を有する。その一方で、抗菌薬投与前に原因菌を特定し、薬剤感受性の結果を踏まえて適切な抗菌薬を選択するといった理想的な治療を行う時間的な余裕は、臨床の現場ではないとも言える。このため、感染症の治療にあたって、特に初期治療としては、ほとんどの症例で、疾患が推測された段階で原因菌を推定し、抗菌薬を選択するといった経験的治療が実施される。原因菌の推定にあたって、嫌気性菌を考慮するか否かで薬剤の選択は異なり、治療効果にも違いが認められることも少なくない。

このような背景から、日本化学療法学会と日本嫌気性菌感染症研究会の共同編集により、嫌気性菌感染症の診断・治療法について領域・疾患別に述べた世界的にも画期的なガイドライン「嫌気性菌感染症診断・治療のガイドライン 2007」が作成された。本書の準備段階で、2005年に発刊された日本感染症学会・日本化学療法学会編集の「抗菌薬使用のガイドライン」があるのに、今更なぜ「嫌気性菌感染症診断・治療のガイドライン」が必要なのか、という厳しい意見もあったことは事実である。しかし、本書には、分離・培養・同定が難しいため軽視されがちな「嫌気性菌」について、臨床医の理解を深めてもらう教育的な意義もあると考えている。また、現在のところ、世界的にも、「嫌気性菌」に特化したガイドラインは存在しないので、本ガイドラインの存在意義は大きい。

近年、分子生物学的手法を用いた研究が進み、嫌気性菌の分類が大きく変化していること、ガイドラインにはエビデンスレベルを要求されることなどの背景もあり、本ガイドラインに関しては、2007年に出版されたばかりであるが、既に、日本化学療法学会にガイドライン改訂委員会が設置され、改訂に向けたプロジェクトも進んでいる。

本講演では、ガイドラインを理解する上で必要な嫌気性菌とその感染症に関する知識を概説し、作成されたガイドラインの一部を呼吸器感染症および外科系感染症を中心として紹介する。

### 3. 我が国の深在性真菌症ガイドラインの特徴と課題

国立感染症研究所生物活性物質部（真菌症担当部）<sup>1)</sup>、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座<sup>2)</sup>

宮崎 義継<sup>1)</sup> 河野 茂<sup>2)</sup>

ガイドライン改訂の背景 重症感染症患者においては広域抗菌薬が投与されることが多く、特に免疫不全宿主において一般細菌以外の微生物が原因となる感染症を考慮する必要がある。そのなかでも深在性真菌症の治療に関しては、複数の新規治療薬が開発され、無作為化比較試験に基

づくエビデンスも発表されているため改訂が必要となった。わが国の深在性真菌症ガイドラインの構成と診断・治療のコンセプト 例えば血液診療科で取り扱う深在性真菌症は、呼吸器内科が取り扱う真菌症と同じ原因菌でもその重症度や予後は異なる。同一診断名の深在性真菌症であっても、診療領域毎に重篤度や緊急性が異なるため治療方針も同一では無い。そこで、わが国の診療形態を反映させるためには、一般内科、血液内科、一般外科、救命救急、小児科、産婦人科、眼科、HIV 領域、移植領域でそれぞれに遭遇することの多い深在性真菌症に焦点を絞り、診断と治療の指針がフローチャートで示されている。診断手順を「リスクファクター」→「症状」→「確診のための検査」という流れで示し、各ステップで考慮される治療法が提案されている。診断はその確からしさにより、リスクと症状があり真菌学的根拠のない疑診例、補助診断法により真菌学的根拠が認められる臨床診断例、真菌学的あるいは病理組織学的に確定された確定例に群別されている。検査法と抗真菌薬 補助診断法においてはβ-D-グルカン、アスペルギルスのガラクトマンナン、クリプトコックスのグルクロノキシロマンナンを臨床診断の基準に取り入れている。初版ではフルコナゾール（注射薬と経口薬）、イトラコナゾールカプセル薬、ミコナゾール注射薬、フルシトシン経口薬、ミカファンギン注射薬、アムホテリシンB注射薬の6種類のみであった。改訂版では、ホスフルコナゾール注射薬、ポリコナゾール（注射薬と経口薬）、イトラコナゾール（注射薬と内服薬）、リボソーム化アムホテリシンB注射薬が加わっている。治療法の選択 予防投与。リスクがあるだけで抗真菌薬を予防投与するかどうかの判断は临床上重要な問題である。予防投与の適応は、HIV患者のように深在性真菌症を繰り返す場合や、移植後の免疫抑制剤投与中や、血液悪性疾患で好中球減少のある場合など致死率の高い真菌症のリスクがある場合に限定されている。そのような場合以外は、予防投与は原則として行わない。予防に用いる抗真菌薬としては、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミカファンギンが挙げられる。経験的治療と標的治療。わが国では、確定診断より治療を優先する傾向にあり、臨床では経験的治療は極めて大きな位置を占める。その意味で、「臨床診断例」の基準となる症状や所見をより多くガイドラインに取り入れることは重要である。そのためには、エビデンスの少ない分野では積極的に確定診断を行い、信頼に足るデータを蓄積する努力が望まれる。経験的治療と標的治療では選択薬の種類や、同じ薬剤でも異なる投与量が示される場合がある。この点については、重症真菌感染症を疑った段階で最良の薬剤を最大量投与するべきとの指摘があり、ある疾患を疑えば標的治療をするという考えも存在する。広く認められた標準治療が存在するばあい、例えば侵襲性肺アスペルギルス症が疑われるような場合には、ポリコナゾールの標準的治療量が経験的治療として投与される。ところが、治療法に関して適応や投与量が不確定な場合、例えば、アスペルギルス症に

対するミカファンギンなどは、診療領域によって、また経験的治療と標的治療とで投与量が一定しないことも起こりうる。臨床で経験的に有効性が認められる治療法については、質の高いエビデンスを生み出す努力が必要と考えられる。

#### 4. 性感染症ガイドライン

産業医科大学泌尿器科学

松本 哲朗

わが国では、HIV/AIDS患者は、毎年増加しています。HIV/AIDS以外の性感染症では、淋菌感染症や性器クラミジア感染症で、最近やや減少傾向に転じ、種々の努力が効果を現して来ているようです。日本性感染症学会では、1996年より、性感染症の診断・治療のガイドラインを発表し、2年毎の改訂を行っています。当初のガイドラインは、米国CDCのガイドラインに準拠したものでしたが、我国の実態や保険制度に合致しない部が多く見られ、我国に適応するガイドラインとすべく、改訂作業が行われています。2006年版から、症状とその鑑別診断という項を設け、より実践的な内容となりました。この流れに沿って、2008年にも改訂を行いました。2008年の改訂作業を開始する前には、2007年12月の第20回日本性感染症学会総会において、ガイドラインに関するコンセンサスミーティングを行い、2008年度版に向けての改訂の方向性が議論されました。このような度重なる改訂の必要性は、常に新しいエビデンスに基づいたものでなければならないことに加え、性行動の多様化に伴う性感染症の病態や感染部位、年齢層の変化などがみられていること、薬剤耐性菌による性感染症が増加していること、新しい治療薬剤や検査法の出現などの性感染症の医療に新たな展開が見られていることなどのためです。しかしながら、このような精力的な改訂作業にもかかわらず、課題もいくつか存在しています。さらなるエビデンスの確立を図り、エビデンスに基づくガイドラインであるよう努めることはもとより、ガイドラインと保険診療とのさらなる整合性を図る必要があること、セックスパートナーの治療の在り方、HIV感染者における合併した性感染症治療の在り方、垂直感染防止のための予防の在り方なども考慮する必要があります。本学会では、性感染症ガイドライン2008年版の概要を紹介し、性感染症ガイドラインの今後の在り方について述べたいと思います。聴衆の皆様のご参考になれば幸いです。

##### 感染症講座4

この症例の診断をどのように進めてゆくか

サクラ精機株式会社

青木 眞

感染症診療の基本的な枠組みは、以下の4要素に分類できる。すなわち、1) 正確な感染症の存在とその重症度の認知、2) 問題の臓器・解剖と原因微生物の整理、3) 2)に基づく適切な抗菌薬の選択・変更、4) 適切な抗菌薬の効果(=感染症の趨勢)判断、である。1) 正確な感染症の存在とその重症度の認知：感染症の存在を考えるにあたり、

発熱やCRPといった「いわゆる」炎症反応を示す指標に依存しすぎない事が重要である。発熱の存在は感染症を考える一根拠にはなるが、「発熱=感染症の存在」ではない。また発熱の原因は感染症以外にも多くある。発熱を認めない感染症も多い。意識状態の変化、過換気、悪心・嘔吐・下痢といった臨床像の変化や原因不明の呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシスといった検査データの変化は、発熱や白血球数・CRP上昇と同様かそれ以上に感染症の存在を示唆すると考えるべきである。2) 問題の臓器・解剖と原因微生物の整理：市中感染症ではきちんとした問診と身体所見の検討により7~8割の症例で問題臓器が絞れる。具体的な臓器を絞るパラメータが整理されていれば外来や救急室での病歴聴取や身体所見の検討を速やかに行う事ができる。また「どこに感染源があるかを探る」ことは初学者に必須である解剖・臓器ごとのパターン認識の訓練になる。臨床状況から「起炎菌を想定する事」は、習慣的に塗抹や培養検査を提出することよりも遙かに重要である。臨床状況から原因微生物はあらかじめ想定可能である。無考えに提出される塗抹や培養検査は有害でさえありうる。3) 上記1)、2)の整理に基づく適切な抗菌薬の選択・変更：「臓器・解剖と原因微生物に関する整理」が終了して初めて抗菌薬の選択が可能になる。この整理のもとに問題の臓器に十分移行し、想定された、あるいは決定された原因微生物に有効なスペクトラムを持つ抗菌薬を選択する。培養結果レポートに報告されるMIC(最小発育阻止濃度)にのみ参考にして抗菌薬を選択する事も避けたい。MICなどはPK/PDと同様、抗菌薬選択上の一つのファクターにしかすぎない。MICが良くても臨床的には無効な場合はいくらかもある。教科書的に「この臓器のこの病原微生物による感染症にはどの抗菌薬を使用すべきか?」というスタンダードを知っている事が培養結果を判断する際に求められる最低条件である。4) 適切な感染症の趨勢判断：治療効果を判定する際には、一度、体温、CRP、白血球数などから自由になり、責任臓器を決定する際に用いたパラメータが改善しているかを検討する事である。体温や白血球、CRPなどは治療が奏功し感染症が改善する事により生体反応が正常化し、パラドキシカルに“悪化・上昇”する事があるので注意する。

##### 感染症講座5

グラム染色道場

西神戸医療センター臨床検査技術部

山本 剛

最近、感染症関連の学会や研究会で、グラム染色の活用方法について論議されることが増えてきた。日常から、グラム染色を実施している臨床検査室にとっては、大きな朗報となっているのではないのでしょうか。1. グラム染色—温故知新：グラム染色は、今から100年以上も前の1884年にハンス・クリスチャン・ヨハヒム・グラムによって考案された微生物検査法である。微生物検査法の原点でもあるこの検査法は、菌体の構成成分を化学的な反応により確

認し分別するという手法である。同定を進めていく上で非常に重要なメッセージを我々に発しているが、恐らく、グラムは、後に臨床の第一線でも活用されるとは予想しなかったのではないかと推察される。近年のグラム染色は、細菌感染症において、治療抗菌薬決定に、重要なポイントとなっているのは間違い無い。2. グラム染色の活用と真髄：グラム染色は青色で染まる陽性菌、赤色で後染色される陰性菌に大別される。さらに、菌の形状から球菌や桿菌という小分類を加えて四つに分類される。さらに熟知していくと、菌の形状や分裂の様相などから、単一状、菌塊状、連鎖状、湾曲や大きさなど細かい分類をして、菌の類推が可能になってくる。加えて、検査材料、患者背景や既往歴などの患者要素を組み込み、グラム染色上で得られる菌以外の背景画像を重ねし、起炎菌の推定がより確実になる。こうしたことは、患者の現在での感染状態を読み込むことも可能になる。一つ一つの現象は、菌および患者から発せられるメッセージであり、それをどれだけ解説し、味付けをし、感染症診療に生かすか、その可能性は無限大であると言える。また、本邦では、米国のように Medical Technologist に特化した検査法では無く、顕微鏡、場所や動機があれば行うことが可能で、施設規模にも左右される必要もない、非常に簡便で優れた検査でもある。3. グラム染色達人への道：グラム染色を極める道には個人差はあるが、決して険しいものではないと言える。材料の採取条件と染色の手法で大きく変わるのと言うまでも無いが、グラム染色を感染症診断・治療へ展開させるには、どのような理解が必要になってくるのでしょうか。グラム染色を上達させる要素は、グラム染色の特性を良く知ること、病気について良く知ること、得られたデータを整理すること（エビデンスの蓄積）、解釈とその応用、自信を持って報告することだと思われる。4. これからのグラム染色のあり方：感染症先進国の米国では30年ほど前に、グラム染色の感度・特異度を始め、材料評価法、起炎菌の類推など多くの文献が公開され、本邦の臨床検査はそれを導入し活用してきた。しかし、統計を用いた、本邦でのグラム染色の基本データは少ないのが現状である。当日が、我々が、広く臨床活用出来る方策は無いのかと試行錯誤でデータ収集を行い解析した結果、推定起炎菌を報告した際の信憑性に加え、抗菌薬により菌体が消失しても推定起炎菌を予測したり、治療効果判定に用いたり、培養検査と不一致例の解釈など総合的に解析した結果を紹介出来ると思います。また、当院では ICT 活動の一助にも使用しており、次世代型のグラム染色法として、その技法について紹介しようと思っております。

#### 感染症 update 1

##### 麻疹—麻疹に伴う肺傷害とその制御—

杏林大学医学部総合医療学

小林 治

麻疹は Paramyxovirus 科 Morbillivirus 属の Measles virus (以下 MV) による感染症である。感染症法上の扱い

は五類感染症であるが、2008年1月改定より定点把握疾患より全数把握疾患となり、麻疹と診断された時点で全てに届出が義務付けられた。麻疹の疫学では、近年、新生児のワクチン接種率の上昇に伴い、乳幼児の罹患率は減少しその流行規模は縮小傾向にある一方で、麻疹感染機会が減少した20歳代を中心とした若年層の発症が増加傾向にあるとされている。日本では2001年に麻疹の流行がみられたが、この時点で小児科定点(3,000箇所)に比較して成人定点(450箇所)は少ないために統計の正確性を欠くものの、小児に比較して成人は10分の1程度の発生とされていた。しかし、2006年から2007年には再び麻疹の流行の兆しがみられ、特に基幹定点からの成人麻疹の報告は急増傾向にあるとされている。ここに、本疾患の疫学に正確性が望まれ、2008年の感染症法改定における麻疹の定点把握疾患から全数把握疾患への移行の意義があったものと考えられる。麻疹の経過は、およそ10~12日間の潜伏期の後に数日間の高熱が出現、カタル期を経て一旦解熱後、発疹期に至る。その後、7~10日後には主症状は続くが自然回復するものの、末梢血検査ではリンパ球減少などの免疫抑制状態となり、完全に回復するまではおよそ1カ月を要するとされている。その合併症には、中耳炎、クループ症候群、心筋炎、脳炎、亜急性硬化性全脳炎などがあるが、頻度が高く生命予後に関連するものは肺傷害である。一般に、麻疹肺炎はウイルス性肺炎、細菌性肺炎、巨細胞性肺炎に分類されているが、しばしば経過中に急性重症呼吸器症候群を経験する。このようなMV感染には、ウイルス表面のhemagglutinin蛋白とfusion蛋白が、また、宿主細胞側はリンパ球、上皮細胞、神経細胞に存在するCD46と免疫担当細胞に存在するSLAM (human signaling lymphocyte activation molecule, CD150)の2つのレセプターが知られている。CD46はその分子構造として4つのSCRs (short consensus repeats)を保有し補体調節因子としての作用を有し、SLAMはTh2サイトカインの調節因子としての作用を有することが知られている。MVはT細胞、B細胞いずれのリンパ球にも感染するが、感染初期の非特異的反応としてNK細胞の活性化やMV感染リンパ球からIFNが産生され、高熱やカタル症状が出現する。次に、発疹期にはTh2サイトカインが高値となり、抗体産生を誘導するとされるが、これ以後のリンパ球減少や細胞性免疫不全とMV感染との関連は不明な点が多い。さらに、MV関連重症急性呼吸器症候群に関わるMVの病原性、あるいは、上記CD46やSLAMとの関連も解明の途上である。本講演では、私共の施設で経験した麻疹の重症急性呼吸器症候群症例の報告と併せて、最新のMV感染の知見を提供するとともに、麻疹に伴う肺傷害とその制御について議論したい。

#### 感染症 update 2

##### ヒトパピローマウイルス感染症—我が国におけるHPV感染と子宮頸癌—

筑波大学人間総合科学研究科

松本 光司

ヒトパピローマウイルス (HPV, human papillomavirus) は正二十面体のキャプシドに包まれた小型 (直径 50~60nm) のウイルスで、ゲノムは約 8,000 塩基対の 2 本鎖 DNA である。HPV はゲノム DNA の相同性の程度によって型が分類され、現在では 90 以上の型が分離されている。皮膚に感染し良性のイボの原因となるもの (1, 2 型等)、粘膜に感染して尖圭コンジローマ (外陰部のイボ) の原因になるもの (6, 11 型) や子宮頸癌の原因 (16, 18, 31, 33, 52, 58 型等) になるものなど、HPV の型によって感染部位と生じる疾患が異なる。子宮頸癌病変から極めて高率 (90% 以上) に HPV DNA が検出されることから HPV 感染は子宮頸癌発症の最大のリスクファクターと考えられている。近年、子宮頸癌・外陰癌などの婦人科癌に限らず頭頸部癌や食道癌からも HPV DNA が検出されるとの報告も見られ、これらの癌でも少なくとも一部では oral sex を介した HPV 感染が発癌の原因になっていると考えられる。すでに海外ではウイルス検出検査が子宮頸癌検診に臨床応用され、ワクチン接種が実用化されている。2003 年に米国では 30 歳以上の女性に限り細胞診と HPV DNA 検査を併用することが承認された。2006 年に米国で承認された HPV ワクチンは海外 100 カ国以上ですでに認可されている。このワクチンは、ウイルス DNA を持たない (感染性のない) 人工ウイルス粒子 (virus-like particle, VLP) を抗原とし、中和抗体を誘導することによって HPV が細胞に感染する前に感染をブロックするしくみである。これまでの海外臨床試験では感染予防効果と前癌病変発生の予防効果は 100% に近く、重篤な有害事象は報告されていない。ただし、ワクチン効果はほぼ HPV16/18 型感染に限って認められることと既感染者に対する治療的効果は全くないことを知っておく必要がある。本邦では 2006 年 4 月から約 2~3 年予定の治験が開始されており、認可まではあと 1~2 年ほどかかる見通しである。我が国における HPV 感染の実態を調べるため、1999-2007 年に筑波大学にて HPV DNA 検査を行った日本人女性 2,282 例 [子宮頸部細胞診正常 1,517 例、前癌病変 625 例 (CIN1 318 例/CIN2-3 307 例)、子宮頸癌 140 例] のデータを解析した。細胞診正常者でも 23% に HPV DNA が検出され、年齢別では 15~19 歳 (36%) が最も高率で年齢と共に減少した。年齢別陽性率を我が国の人口ピラミッド (2005 年国勢調査) に当てはめると、約 1,200 万人の日本人女性が HPV キャリアと推定される。子宮頸癌からの検出頻度は 16 型 (38%), 18 型 (23%), 52 型 (8%), 33 型 (3%), 58 型 (3%) の順で高かった。細胞診正常者と CIN2-3/頸癌患者における HPV 型分布を比較することによって算出される相対危険度は、16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 型の 7 タイプ (1.92, 95% CI 1.58-2.34) が他のハイリスクタイプ (0.31, 95% CI 0.19-0.50) やローリスクタイプ (0.09, 95% CI 0.03-0.43) に比べて格段に高かった。米国では頸癌関連 13 タイプをまとめて検出する HPV 検査が子宮頸癌検診に

採用されているが、我が国ではタイプ別の進展リスクに大きな開きがあるため 16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 型の 7 タイプを区別できる HPV 検査の方が有用かもしれない。HPV ワクチンによってほぼ 100% 感染を予防できる 16/18 型の陽性率は重複感染も含めて子宮頸癌の 67%・CIN2-3 の 36% であったが、若年者ほど陽性率が高く 20 代の頸癌では 90%、20 代の CIN2-3 では 54% に 16/18 型が検出された。HPV ワクチンは導入されれば日本でも 70% 近くの頸癌を予防できると推定され、とくに若年患者を大幅に減少させると予想される。

### 感染症 update 3

#### 敗血症性肺塞栓症

東京女子医科大学東医療センター内科

武田 英紀

敗血症性肺塞栓症 (septic pulmonary embolism; 以下 SPE) は、敗血症に伴う菌塊が塞栓子となって肺動脈に塞栓を来す疾患で、感染性心内膜炎、感染性静脈炎が二大原因とされる。海外では薬物常用者が汚染された注射針を使用することによる発症が多かったが、近年は HIV 感染症例が増加傾向にある。比較的稀な疾患であったが、中心静脈留置カテーテルの使用や心臓ペースメーカーを始めとした体内留置器具の増加、免疫不全症例の増加、さらに画像検査の進歩より、以前より経験する機会が多くなってきた。医原性である場合も多く、予防、早期発見、早期治療が臨床において重要となる。わが国で SPE をまとめた報告は少なく、実態は不明である。今回、自験例を提示するとともに、本邦報告例を総括して、SPE の特徴をまとめる。〈病態および原因疾患〉感染巣から菌塊とフィブリンが経静脈的に上行し、末梢肺動脈に塞栓を形成する。そこに新たな塞栓や感染が併発することにより進展し、結節、空洞を形成して SPE となる。さらに感染が進展すると炎症が肺実質や胸膜に達し、様々な形態を呈する。国内報告症例および自験例のまとめからは、右心系感染性心内膜炎が 36.8%、静脈留置カテーテル静脈炎が 18.4% と原因疾患の多くを占めるが、皮膚感染、耳鼻科系感染、泌尿器感染、関節炎、産科系感染も散見された。何らかの基礎疾患や、易感染性、妊婦など凝固能亢進の病態を有する症例で発症する一方、若年健康人での発症もみられた。左心系心内膜炎、動脈系の感染、肺炎による SPE は稀である。〈原因菌〉海外の報告によると、黄色ブドウ球菌が 50~80% で、Streptococci が続く。近年は MRSA が増加傾向にある。本邦の報告と自験例のまとめでも、黄色ブドウ球菌が 55% を占め、Streptococci が 10.5% とグラム陽性球菌感染が多数を占め、グラム陰性桿菌は 15.8% であった。一方、耳鼻科系感染に起因する Lemierre 症候群では *Fusobacterium* など嫌気性菌が分離される。〈診断〉発熱、呼吸困難、胸痛などの症状が一般的であるが特異的なものではない。咳嗽、喀痰は比較的稀であるが、血痰を呈することもある。細菌学的検査では、血液培養は必須で、血管留置カテーテルや器具のほか、感染源と思われる部位の塗抹

培養検査を積極的に行う必要がある。胸部CT検査は両側の多発結節陰影、斑状陰影、空洞陰影を観察でき、診断に最も有用である。肺動脈の先に結節や空洞がみられる feeding vessel sign や空洞内部が的に見える target sign など、特徴的な所見がみられる。Kuhlman らの検討では0.5~3.5cmの末梢の結節83%、feeding vessel sign 67%、空洞50%、feeding vessel sign 67%、胸膜結節陰影50%、気管支透亮像28%と報告している。そのほか、右心系感染性心内膜炎の併発が多いため、リスクの高い黄色ブドウ球菌カテーテル感染などでは経食道心臓超音波検査を積極的に行う必要がある。＜治療＞感染源の治療が最重要である。血管留置カテーテルや体内留置器具など、感染源は速やかに除去し、内科的治療に抵抗性の膿瘍は、切開やドレナージなど外科的治療を積極的に行う。また、感染性心内膜炎も保存的治療では救命し得ない症例もあり、開心術を視野に入れる必要がある。抗菌薬選択、治療期間は各感染源の治療に準じるが、可能な限り高用量の抗菌薬を一定期間用いる。ヘパリンやウロキナーゼは、出血の危険性もあり、明確な使用基準はない。

#### 感染症 update 4

##### チクングニア熱

在ベトナム日本大使館、国立国際医療センター戸山病院国際疾病センター

水野 泰孝

チクングニア熱 (Chikungunya fever; CHIKF) はチクングニアウイルスの感染によって引き起こされる発熱、関節炎、発疹を主症状とする熱性疾患である。同ウイルスはトガウイルス科アルファウイルス属に分類されるRNAウイルスで、1953年にタンザニアで初めて分離された。「Chikungunya」とは、タンザニア南部やモザンビーク北部に住む民族(Makonde)の間で話されている言語の「kungunya」が語源であるとされており、関節炎に罹患した患者の歩く様子を表現している。ヒトへの感染は *Aedes* 属の蚊で媒介されるが、特にネッタイシマ蚊 (*Aedes aegypti*) とヒトズジシマ蚊 (*Aedes albopictus*) が重要である。今日までにアフリカやアジアの多くの地域で散発的な流行がみられており、最近の傾向では2005年初頭にコモロ諸島で始まった流行が、2006年にかけて西インド洋のモーリシャス、レユニオン、セイシェル、マヨットなどに拡大し、大流行を引き起こした。最も流行が大きかったレユニオン島では2005年3月から2006年2月までの患者数が15万人以上であったとも報告されている。その後もスイス、香港、台湾、イタリアなどで輸入症例が相次いで報告され、我が国でも2007年1月に初めての輸入症例(自検例)が確認された。チクングニア熱は、我が国の感染症法あるいは検疫法に定められていない感染症であるため知名度も低く、これまでに国内で確認された報告例は、2009年4月現在で僅か5例にすぎない。しかし、欧州や南アジア地域では非常に警戒されている感染症で、流行地での在留邦人の感染例も散見されている。主な臨床症状はデング

熱に類似するが、特に関節症状はチクングニア熱に特徴的であり、遠位に強く左右対称性および多関節性で、手足の小関節を中心に関節周囲の炎症、疼痛、腫脹、可動制限等を伴う。通常は数週間で改善するが、数カ月から数年に及ぶこともある。出血傾向を認めることもあるが、一般的にはデング熱より軽症でショックは起こしにくい非致死性疾患と見なされていた。しかし最近の流行では過去の流行に比べて、重篤な神経症状や肝炎症状などを呈する症例や死亡例も散見されており、ウイルスの毒性が変化しているのではないかと推測されている。チクングニア熱はこれまでのところ日本国内での発生はなく、輸入感染症としての位置付けであるが、2007年7月から9月にかけてイタリア国内で発生したチクングニア熱の流行を見ると、日本でも東北地方にまで生息が確認されているヒトズジシマ蚊により媒介されており、蚊の生息時期にひとたび病原体が持ち込まれれば、日本国内での発生や流行も十分に起こり得る上、むしろデング熱よりもその可能性は高いのではないかと考えられる。

#### 感染症 update 5

##### 狂犬病—横浜の1例—

横浜市立市民病院感染症内科

倉井 華子

狂犬病は全世界で毎年55,000人以上発症しておりまれな疾患ではない。日本では1970年以降発生がなかったが、2006年に2例のフィリピンからの輸入例が発生している。2例目の症例を経験したので治療経過とともに最新の治療などを報告した。

【症例】60代男性。発熱と嚥下困難を主訴に来院した。3か月前にフィリピンで右手首を犬に咬まれ、入院5日前から倦怠感と右肩甲骨の痛みが出現。3日前より飲水が困難となる。当院受診時は恐水発作、恐風発作を認め、狂犬病を疑い集中治療室入室とした。苦痛緩和のため鎮静、人工呼吸器管理を行った。翌日に唾液PCRより狂犬病ウイルス遺伝子が検出され、狂犬病と診断した。曝露後予防なしで生存し得た1例の症例報告に基づき、リバビリンとアマンタジンで治療を行ったが、16日目に死亡した。剖検を行ったところ、脳をはじめとする全ての神経細胞に狂犬病ウイルス抗原が検出された。

2次予防対策としては接触予防に合わせ飛沫予防策をとった。また唾液等の体液が粘膜・傷のある皮膚に付着したと申告した者・髄液や脳などに接触した者には希望に応じてワクチン接種を行った。

【狂犬病の治療・予防】狂犬病は発症すれば死に至る疾患である。近年は'Milwaukee protocol'が行われており、生存例も2例報告されている。しかし死亡例の方が多く未だ確立された治療はない。暴露前予防、発症前の暴露後予防が重要であり今後の啓蒙が必要とされる。当院でも狂犬病発生後の2006~2007年にはワクチン接種希望者が3~4倍に増加したが、2008年以降は徐々に減少していた。

【まとめ】今回私たちは狂犬病の1例を経験した。抗ウ

イルス治療などを試みるが救命しえなかった。一度発症した場合は悲惨な経過をたどる疾患であり、予防が大切であることを痛感した。今後二度と国内でこのような患者が発生しない対策を取ることが大切と考える。

#### 感染症 update 6

##### HHV-6 感染症—薬剤性過敏症候群を中心として—

愛媛大学大学院医学系研究科生体統御内科学

安川 正貴

ヒトを自然宿主とするヘルペスウイルスはこれまでに8種類同定されており、 $\alpha$ ,  $\beta$ , および $\gamma$ ヘルペスウイルスに分類される。ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6) は、HHV-7やヒトサイトメガロウイルスとともに $\beta$ 群に属する。初めHHV-6はB細胞に感染性を有するウイルスとして報告されたが、その後の検討によって主たる感染許容細胞はCD4陽性T細胞や単球・マクロファージであることが明らかとなった。しかし、試験管内では種々の細胞に感染できることが知られており、これまでに報告されているHHV-6感染許容細胞としては、骨髄前駆細胞、線維芽細胞、上皮細胞、血管内皮細胞、肝細胞株、グリオブラストーマ細胞株、アストロサイト、オリゴデンドロサイトなどがある。また、唾液腺組織からは高頻度にHHV-6ゲノムが検出され、唾液からHHV-6が分離できることから、長期にわたって感染性ウイルスが持続的に産生される慢性感染の場になっていることが示唆されている。HHV-6はTリンパ球、単球・マクロファージ、樹状細胞などの免疫担当細胞に感染して様々な形質変化をきたすことが知られている。HHV-6初感染による疾患は、突発性発疹である。HHV-6は小児の熱性痙攣の原因としても重要なウイルスであり、中枢神経系への感染との関連が示唆されている。多発性硬化症は以前からHHV-6との関連が注目されている疾患である。また、HHV-6の神経系細胞への感染性の証明と相俟って、慢性疲労症候群との関連性も示唆されている。造血幹細胞移植や生体肝移植を初めとする多くの臓器移植においてはしばしばHHV-6再活性化が生じ、致死状況に至ることも稀ではない。全身性HHV-6再活性化では、肝、腎、肺などの臓器不全に加えて、脳炎・脳症を来すこともあり、特に、造血幹細胞移植での合併症として極めて重要である。以前から、重症薬疹の一つとして過敏症候群 (hypersensitivity syndrome) なる疾患単位が提唱されていた。この疾患では、重症の皮疹に加えて、異型リンパ球の出現やリンパ節腫脹を認め、重篤な肝・腎障害など全身症状を伴い、しばしば致死性である。興味深いことに原因となる薬剤は限られており、投与2~6週後に発症することも特徴である。われわれは、多数の症例解析から、本疾患は薬剤アレルギーによって誘発されるHHV-6の全身性再活性化であることを明らかにした。つまり、初期臨床症状は薬剤アレルギーによって生じるが、経過中全身性にHHV-6再活性化が生じ、これによって重篤な臓器障害を来すというものである。現在、本疾患に対しては薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity :

DIHS) という名称が使われており、ウイルス感染症の新たな発症病態として注目されている。本講演では、最近臨床の場において重要なウイルス感染症として注目されているHHV-6感染症につき、最近の知見を特に薬剤性過敏症候群を中心に概説する。

#### 感染症 update 7

##### インフルエンザ脳症

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学

森島 恒雄

小児の急性脳炎・脳症は年間約1,000例発症し、予後も悪いため、小児救急の現場では大きな問題となっている。その中でもインフルエンザ脳症 (以下本症) が25%を占め、最も頻度が高い。その他、HHV-6脳症、ロタウイルス脳症、ムンプス脳炎などが続く。インフルエンザ脳症は、「インフルエンザに伴う急性の意識障害」と定義され、意識障害が最も重要な臨床上の指標となる。年間の発症数はインフルエンザ流行の規模と亜型 (A香港型で頻度が高い) にもよるが100例から200例である。

病態: 「全身および中枢神経内の急激かつ過剰な炎症性サイトカイン産生とそれによる多臓器の障害」が病態の中心にあり、急激にapoptosisが進行することが明らかとなっている。ウイルスの脳内での増殖はなく、ウイルスの神経系での増殖が主体の脳炎とは異なる。インフルエンザ脳症の病態解析が進み、神経系のみならず血管内皮細胞の障害や水チャンネルの機能障害および組織障害へのフリーラジカルの関与などが明らかになっている。MM-9による組織障害を制御するTIMP-1の抑制も病態形成に関わることが示されている。

診断の確定: JCS 20以上の意識障害。頭部CT検査で、びまん性低吸収域 (全脳、大脳皮質全域)、局所性低吸収域 (両側視床、一側大脳半球など)、脳幹浮腫 (脳幹周囲の脳槽の狭小化)、皮髄境界不鮮明。疑い例: 脳浮腫が疑われる場合 (脳表クモ膜下腔または脳室の軽度狭小化)。その他、脳波、MRI所見、血液・尿検査も重要である。

治療: 治療に際しては、全身状態を保つ「支持療法」と共に、高サイトカイン状態を可能な限り早期に沈静化させることを目標にした「特異的治療」が不可欠である。インフルエンザ脳症の治療には、早期診断と共に特異的治療を早期に開始することが重要である。特異的治療として、ステロイドパルス療法・大量 $\gamma$ グロブリン療法・脳低温療法などがガイドラインで示され、致死率が30%から10%以下に低下してきた。一方最近増加傾向にあるインフルエンザ脳症痙攣重積型では高サイトカイン血症は起きないため、上記の特異的治療は無効なことが多い。

課題: 発症因子や病態の解明、およびそれに基づく治療法のさらなる改善が必要である。現在、NOxやROSによる病態の悪化の機序も判明しており、ラジカスカベンジャー治療やレドックス制御も包括的治療戦略として考える必要がある。私共は、厚生労働省、文部科学省の研究班を通じて、インフルエンザ脳症を含め、各脳炎・脳症の

疫学、病理所見、サイトカイン・ケモカインの動態および遺伝的背景などの包括的な病態解析を進めている。興味深い点は、各病因別の症状や病態の差が認められる一方、病理像などに共通した点も認められることである。現在、臨床現場では、インフルエンザ以外の急性脳症に「インフルエンザ脳症ガイドライン」の治療法がしばしば用いられているが、エビデンスが無いのが現状である。症例の集積とさらに詳しい病態解析は急務である。

#### 参考文献

- 1) Morishima T. et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis.* 35 (5) : 512—7. 2002
- 2) Ichiyama T. Morishima T. et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J.* 26 : 542—544. 2007.
- 3) Nagao T, Morishima T et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J.* 27 : 384—9. 2008

#### 感染症 update 8

##### 鳥インフルエンザ

国立国際医療センター国際疾病センター

工藤宏一郎

ここ10年の間に、地球規模で家禽の高病原性インフルエンザ H5N1 が大規模発生し、家禽類から直接感染したと考えられるヒトへの感染例も多数報告されるようになった。更に本感染症が、パンデミック新型インフルエンザの発生に繋がるのではないかとという重大な懸念がますます増大してきている。世界保健機構 (WHO) の報告によると、2003 年以来、385 例の感染例が確認され、その死亡率は 63.1% にのぼる。このヒト H5N1 に関して、これまでの多くの研究・知見・経験に加えて、我々はベトナム国との共同研究をする機会に恵まれ、実際の症例と直接臨床的に関わりを持つことによって、新たな治療法の開発の可能性を探ってきた。本感染症は致死率が高いことが示すように、通常型インフルエンザの概念と全く異なる。病状の進展は急激で、ほぼ1週間で肺野全体が胸部 X 線で真白になってしまうほど ARDS を引き起こす。病理像はこれまでの数少ない報告からみて Diffuse alveolar damage (DAD) というウイルス肺胞上皮細胞に直接感染し引き起こされる。臨床的には急速な呼吸不全を呈する難治性の肺病変で致死率が極めて高く、未だ有効な治療法は確立されていない。このように H5N1 感染は、非常に進行が早く、致死率が高い急性重症感染症である。このような重症感染症に対して、早期診断・早期治療なくしては有効な治療は成立しない感を強く持つ。これを受け、我々の研究グループは、患者のベッドサイドで15分で簡便に検査出来るヒト H5N1 感染に対する迅速診断法を既に開発し、ベトナムでは臨床の場で活用し始めた。また、これを使い、ベトナムのバクマイ病院との共同研究として、早期診断・早期治療

を実現させる包括的治療法を始動させ、ベトナム北部 16 カ所の地方病院、地区ヘルスセンターなどの協力の下実行している。包括的治療は3つのステップに分かれており、第一に家禽 (死亡または病気) との濃厚な接触があり、高熱、そして悪寒、頭痛や筋肉痛があった患者には、すぐに地方医療機関へ受診するように呼びかける。(患者の早期受診は、社会的・経済的側面や、医療体制や患者の疾患に対する認識が影響している。) 受診病院では先述の迅速診断キットを使用し、陽性の場合、即抗ウイルス剤の投与を開始する。そして直ぐに基幹病院に移送し、集中的治療あるいは新規治療方法を試みるという流れとなっている。現時点では、地方病院のベトナム人医師・医療専門職者達 300 名に、迅速診断キットの使い方や検体採取の仕方、患者教育の内容などを含めた教育プログラムを提供し、早期診断には進歩は得られたとみなされると思われるが、早期受診体制の確立や肺炎 (DAD) に対する治療法に関しては正に今後の重要な課題である。ベトナムではこれまで、106 名の H5N1 型インフルエンザのヒトへの感染例が報告されており、うち 52 名の死亡者数が確認されている。我々はベトナムでこれらの症例を扱った医療機関の臨床的知見を共有し得た。また、実際に患者発生時に共同診療を行う遠隔 TV 会議システムをつなぎ、実行している。新たな治療法の実施についても相手側の検討・賛同を得て開始している。これらの目的は本疾患を“普通の感染症”にすることであり、同時にパンデミックにも備えることである。これまでの本症との臨床的な関わりから、重篤な急性感染症に対して当然なこととして、患者側の早期受診、医療側の早期診断、早期治療のいわば early intervention (早期医療介入) が重要で、それらに沿った方法を開発・実践することが本疾患の克服につながると考えるに至っている。以上のことを、ベトナムでの実際の症例を交えて講演する。

#### 感染症 update 9

##### Q 熱

坂総合病院呼吸器科

高橋 洋

Q 熱は偏性細胞内寄生菌である *Coxiella burnetii* のヒトへの感染に起因する動物由来感染症です。本症は 1930 年代にオーストラリアで謎の熱性疾患として報告されましたが、今日ではヨーロッパ、アメリカ、アジア、アフリカなど日本を含む地球上ほぼ全域に分布することが明らかになっています。保菌動物は他の動物由来感染症と比べて広汎であり、本来はウシ、ヒツジなどの家畜類が最も重要な感染源ですが都市型の症例ではイヌ、ネコ、あるいは鳥類などが感染源となります。コキシエラは他のリケッチアと違って節足動物のベクターを介することなく直接的に経気道感染が成立するという生物学的特性を有しており、保菌動物周囲の排泄物や分泌物がエアゾルとして飛散したものをたまたま吸入することによりヒトへの感染が成立します。したがって Q 熱症例は比較的高率に呼吸器感染症として発症しますし、また保菌動物周囲のアウトブレイクが

稀ならず報告されています。一方ではヒトからヒトへの感染は基本的におこりませんので、患者さんが病院に入院するような場合でも隔離は不要です。コクシエラの暴露を受けた患者さんのうち約半数は不顕性感染で終わりますが、残りの半数は約2週間の潜伏期間の後に急性Q熱を発症します。急性Q熱は多彩な病像を呈する予後良好な一過性の熱性疾患であり、インフルエンザ様上気道炎や気管支炎、肺炎、あるいは不明熱、肝炎、リンパ節炎、髄膜炎など様々な病型をとることが報告されています。臨床症状は高熱、乾性咳嗽、全身倦怠感、頭痛、筋肉痛、食欲低下などが中心となり、皮診や刺し口などの特徴的な診断指標は存在しません。検査所見上はしばしば一過性肝障害を併発し、ときにCPK上昇や血小板減少を随伴します。肺炎症例の胸部陰影は多発性肺野斑状影が典型像とされますが実際には非特異的な浸潤影を呈する症例が過半数を占めています。すなわち急性Q熱症例の病像は多彩かつ非特異的であり、その臨床像のみから急性Q熱症例を選別することは困難です。一方では心臓弁膜症などを有する一部の症例においてはこれらの急性感染に続発してときに予後不良な慢性Q熱に移行する危険性があります。診断法としては間接蛍光抗体法による血清Q熱抗体価の測定が標準法であり、ペア血清でIgG抗体価の陽転ないし有意変動を確認できれば確定診断となります。ただしQ熱の国内発症例では抗体価の上昇までに時間を要する症例が多く、確実な診断のためには回復期以降まで根気よく抗体価を追跡していくことが必要となります。病原体の分離は事実上困難ですが、PCR法は補助診断法として有効です。血液、喀痰、BALF、組織検体などからコクシエラのDNA検出が可能ですが、本邦では現時点ではQ熱抗体価、PCRとも保険適応とはなっていません。治療に関しては、急性Q熱では抗菌薬としてはテトラサイクリン（TC）、マクロライド、キノロン薬などが有効です。また新規薬剤ではリネゾリドも比較的良好な抗菌活性を有しています。第一選択薬はTC薬ですが、近年になって耐性株の出現が報告されており今後の動向が注目されます。また慢性Q熱においてはTC系とクロロキンの長期併用投与が最も有効とされています。本疾患は、多彩で非特異的な臨床像、検査法が保険適応外であり迅速診断も困難であること、保菌動物と濃厚な接触なしでも感染が成立すること、自然軽快傾向が強いこと、などから診断しにくい感染症のひとつといえますが、動物との接触機会、βラクタム薬無効といった病歴に着目し、PCRを積極的に活用し、疑わしい症例では抗体価を長期に追跡する、といった方針で臨めば比較的精度の高い診断が可能です。今回の発表ではQ熱に関する一般的事項、国内発症例の実際の臨床像、診断上のポイントと問題点、最近の知見などを中心に提示させていただきます。

#### 感染症 update 10

マクロライド耐性マイコプラズマ肺炎—薬剤耐性マイコプラズマのミクロからマクロまで—

*Mycoplasma pneumoniae*（以下マイコプラズマ）は細胞壁こそ持たないものの完全な細菌である。ただし感染細胞内に活性酸素を過剰に産生させて粘膜を軽く損傷することの他には直接的な細胞傷害性を持たず、マイコプラズマ感染症の病像は宿主の免疫応答が有害に作用した結果であることが一般に認められている。ここで同じ肺病変でも肺炎と喘息は機序が異なり、喘息は肺炎の10分の1程度の菌量でも起こり得るとされている。マイコプラズマの薬剤耐性機構として野生株で証明されているのは23SリボソームRNAドメインVの点突然変異のみである。マイコプラズマ（*pneumoniae*）にはプラスミド遺伝子が機能しないという特性が有り、リボソームのメチル化や薬剤排出ポンプなど、プラスミドを介した耐性機構は存在していない。またマイコプラズマにはこのリボソームのオペロンが1組しか無いという重要な特徴が有り、そこに点突然変異が生じるとリボソームは全てマクロライド耐性となるが、一方、リボソームは菌自体の発育にとっても重要な器官であるので、リボソームに変異を持つ耐性菌は菌自体の増殖力は劣っている。耐性菌は2000年を境として出現・拡大しており、現在野生株では約15%という耐性化率が報告されている。ただし入院症例が多く含まれる病院検査室からの報告は耐性率が高く、50%を越えている。ここで基本的にマイコプラズマに関しては国際的にも現在まで耐性に関する具体的な定義は無く、今後耐性菌を議論するためにはマイコプラズマに関する抗生剤のブレイクポイントを日本独自にでも決めておく必要が有り、平成20年の日本マイコプラズマ学会にて検討した暫定案を呈示する。臨床における統計学的解析では耐性菌感染では感受性菌感染と比較してマクロライド投与後の解熱日数は2日延長している。それでも平均4日程度で解熱するという数字は決して大きな数字ではなく、主治医にとって必ずしも難治性の症例と感じられる例ばかりでもない。一方でマクロライドによる初期治療では3日以内に解熱せず臨床的には薬剤耐性が疑われた5例を調べても、実際に耐性菌だったのは確率どおり1例であったというデータも有り、臨床的に耐性菌による感染を見分けることは困難である。現状における治療方針としては、第1選択はやはりマクロライドが基本であり、マクロライド開始から2日あるいは総発熱日数が7日を過ぎても解熱しない場合には薬剤の変更を考慮する。第2選択はミノサイクリンが無難であるが、最終的にはキノロンとステロイドの併用が最強の治療であると考えられる。この点、マイコプラズマが多剤耐性化しないよう対応することが重要である。なお興味深い点として現時点で耐性菌肺炎の報告は小児に限られており、札幌鉄道病院における18歳の自験例が年齢が判明している中では最高齢に近いと思われるが、本例の疾患は肺炎ではなく喘息であった。ここに必然性が有るのか否かが問題である。マイコプラズマの耐性菌は感受性菌より増殖力が劣ることから、物

理的な防御能を含む局所における免疫力が高い成人においては、肺炎の10分の1程度の菌量でも発症し得る喘息を起こすまでには増殖し得るが肺炎を発症し得る菌量まで達するより前に多くの場合、排除されている可能性も考えられる。なお耐性菌感染における発熱期間の遷延は菌排出期間の遷延を示唆しており、その結果として流行が拡大していく可能性は否定できない。1988年までの4年周期の流行が認められた時代には静菌的薬剤が使われており、治癒後も排菌は続いていた。1991年に殺菌的薬剤であるクラリスロマイシンが導入されて以後、周期的流行が段階的に消失している。そして2000年に耐性菌が出現すると時を同じくして流行が拡大してきたという時間関係から、薬剤の殺菌性と流行拡大との関連も推測される。

#### 感染症 update 11

##### 多剤耐性緑膿菌感染症

東北大学大学院内科病態学講座感染制御・検査診断学分野

平潟 洋一

多剤耐性緑膿菌 (MDRP; multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*) は難治性感染症および施設関連感染症の原因菌として重要である。MDRPによる感染症は、感染症法により五類感染症として全数把握の対象となっている。国によっては pan-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (PDRPA) など別の呼称が用いられており、判定基準にも国際的に統一されたものはないが、最近論文上で、これらに関連する用語を統一化しようとする動きがある。国内では多くの施設で IMP 型のプラスミド性のメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生緑膿菌が検出され、MBL 遺伝子は、インテグロンと呼ばれるカセット構造上にしばしばアミノ配糖体薬の耐性遺伝子と共存するため、カルバペネム薬を含む β-ラクタム薬のみならず、同時にアミノ配糖体薬にも耐性である場合が多い。演者らの IMP タイプの MBL 産生緑膿菌が分離された患者と非産生緑膿菌が分離された患者のケースコントロールスタディー (Clin Infect Dis 37: 26-32; 2003) では、MBL 産生緑膿菌は β-ラクタム薬に加え、gentamicin および ciprofloxacin にも耐性であった。MDRP には、このような MBL 産生菌と非産生菌の両方がある。MDRP に対しては、単剤で有効性が期待できるのは国内未承認のコリスチンのみであるため、早期承認が望まれるとともに、既存薬同士の併用効果の検討が盛んに行われている。また MexA-MexB-OprM ノックアウト株では緑膿菌の病原性の低下がみられ (J Exp Med 196: 109-118; 2002)、薬剤排出ポンプ阻害剤により薬剤感受性の回復とともに病原性を低下させうる可能性もある。講演では多剤耐性緑膿菌について演者らのデータを交えて最新の情報をレビューする。

#### 感染症 update 12

##### 百日咳

国立病院機構福岡病院小児科

岡田 賢司

(1) 臨床症状の違い: 小児と成人、ワクチン接種児と未接種児ジフテリア破傷風百日咳三種混合 DTaP (a: acellular) ワクチン未接種児に認められる典型的な臨床像は、発作性に咳が始まり、連続性して咳きこむ (staccato) ため、吸気の際に笛声 (whoop) が聞かれる。白血球数が増加 (15,000/uL 以上)、リンパ球の割合も増加 (70%) していることも参考になる。ワクチン接種児や思春期・成人の臨床像は、非典型的な場合もあることを家族内感染の症例から提示したい。乳幼児への感染源となることが問題となる。家族内とくに両親が多いが、同胞、叔父/叔母、祖父母も報告されている。(2) 疫学の変化: 1982年以降の小児科の定点当たりの百日咳患者報告数は、DTaP ワクチンの接種率が高くなるにつれて報告数は少なくなってきたが、2005年以降微増傾向にある。2008年は全国的に報告数が増加している。近年、患者年齢に変化が認められる。2000年20歳以上の割合は2.2%であったが、年々増加し、2005年13.4%、2007年30.9%、2008年28週時点では36.6%に達している。(3) 診断の目安: 14日以上咳があり、かつ、1) 発作性の咳込み、2) 吸気性笛声 (whoop)、3) 咳込み後の嘔吐の症状のうち1つ以上を伴う場合を臨床的百日咳とすることは、国際的にもコンセンサスが得られている。診断確定のための検査基準が確立されていないことが問題となっている。菌分離は今でも最も特異性が高く基本であり、小児科医が百日咳を疑った場合の分離率は50%以上ある。培養には特殊な培地が必要なことから、検査室に百日咳を疑っている旨を事前に伝えておくことが分離率を上げるポイントと考えている。PCR法またはLAMP法を用いた遺伝子診断は感度も高く有用であるが、実施施設が限られている。早急に臨床現場で使えるようになることが期待される。血清診断が広く利用されている。健康成人での凝集素価分布では、10倍未満の陰性者が全体の15%程度で、320倍以上が約20%との報告もあり、単血清では正確な評価はできない。確定にはペア血清で、東浜株が山口株の4倍以上の上昇を確認する必要がある。(4) 予防接種と今後の対策: わが国は世界に先駆け、発熱など副反応の強かった全菌体百日咳ワクチンを改良し、有効成分のみを単離し、副反応は少なく効果も同等な無細胞百日咳ワクチンを開発し、ジフテリア・破傷風トキソイドと混合し、DTaPとして1981年秋から開始し、25年以上が経過した。接種率の向上とともに、百日咳患者は著明に減少し、優れた効果を示してきた。近年、相対的に10歳以上の患者数が増加している。欧米での増加はわが国より顕著で、対策として新たらしくジフテリア、百日咳の抗原量を減らした思春期・成人用の三種混合ワクチン (Tdap) が導入されている。日本でも、増加してきた思春期・成人の百日咳対策が必要な時期となっている。

#### 感染症 update 13

バチルス・セレウス感染症— となりの *Bacillus cereus* —

自治医科大学附属病院感染制御部

森澤 雄司

*Bacillus cereus* は通性嫌気性グラム陽性大桿菌であり、病院環境を含む生活環境に広く存在する。*B. cereus* は様々な環境で生存可能であり、比較的広い範囲の温度やpHの条件で増殖する。さらに芽胞を形成することから、乾燥や高温、アルコールなどにも抵抗するため、加熱調理に対しても芽胞として生存して毒素性食中毒の原因となることがある一方、*B. cereus* はそれ以外の感染症の原因ともなるが、臨床検体から検出されても多くの場合は環境常在菌によるコンタミネーションとして無視されている。しかし、*B. cereus* は菌血症、髄膜炎、肺炎といった重篤な病態を惹起し、とくに免疫不全患者、人工物留置患者（人工関節や脳室シャント）、新生児、血液悪性腫瘍などの担癌患者、静脈薬物乱用者にはこれらの重篤な感染症が起こることが知られており、医療行為に関連する病原体として注目すべき微生物である。近年、国内においてリネン類を介した病院内のアウトブレイク事例が報告されて注目されるに至っている。

基本的に *B. cereus* 感染症に対しては標準予防策のみで良いが、わが国の病院環境、とくに夏季を中心にリネン類を高度汚染している事例が複数報告されており、また、明らかな免疫不全基礎疾患のない患者群における *B. cereus* 菌血症のアウトブレイクが報告されている。このため、血液培養陽性例の取り扱いについても「*B. cereus* = コンタミネーション」と安易に考えないように心がけたい。さらに、血液培養 *B. cereus* 陽性例が増加した場合にはアウトブレイクの可能性を考えて疫学調査を行うべきであり、日頃から血液培養からの *B. cereus* 検出についてもコンタミネーションか否かを判断するために、血液培養は1回につき2セット以上の採取をルーチン化することが望ましい。「コンタミネーションの増加による偽アウトブレイク」であると判断した場合も、臨床検体からの検出が増加している事実は、病院環境の高度汚染から真のアウトブレイクへの準備状態となっている可能性があり、積極的にリネン類をはじめとした環境調査を行って汚染源を突き止めるべきである。

環境汚染から菌血症に至る侵入門戸として静脈留置カテーテルがあり、輸液製剤や静脈ルートの正しい管理や操作方法の遵守に注意しなければならない。診療・看護に伴う手指衛生は極めて重要であるが、現在の多くの手指衛生ガイドラインの通り「目に見える汚れがなければ速乾性擦式アルコール手指消毒剤の使用」のみを実施していても、*B. cereus* に汚染した手指から芽胞は除去できないため、流水と石鹸による物理的な手洗いを併用することが必要となる。

*B. cereus* に汚染されたりネン類に関して現時点ではオートクレーブ滅菌の外に効果的な芽胞の除去方法が確立されていない。現状で規定されている80℃10分間の熱処理では *B. cereus* 芽胞の除去ができないため、とくに洗濯を外部業者に委託している医療機関においてはリネン類の

取り扱いについて委託業者と十分話し合う必要がある。さらに大型連続洗濯機を使用している場合は、洗濯時に使用する水の割合や作業停止時の洗濯物の管理、洗濯後のリネン類の保管・運送の過程における取り扱い方法、洗濯槽の清掃などを工夫する必要がある。定期的リネン類への汚染がないかをチェックして病院環境の安全を確認することも重要と考えられる。

#### 感染症 update 14

##### ステノトロフォモナス・マルトフィリア感染症

国立がんセンター中央病院臨床検査部細菌免疫検査室

森 慎一郎

*Stenotorophomonas maltophilia* は *Burkholderia cepacia* と同様、好気性グラム陰性ブドウ糖非発酵菌であり、院内感染症の起炎菌として重要な位置を占めている。いずれも病原性の低い弱毒菌とされており、多剤耐性菌であることから、広域抗生剤を使用中に菌交替症として出現し、免疫不全患者に対して様々な感染症を引き起こすことが知られている。また、本菌は水周りを中心とする環境中に常在しやすい微生物であることから、抗生剤の適正使用や、環境対策を十分に行うことにより、予防が可能であることから、院内感染対策上極めて重要な病原体でもある。しかし、本菌は本来病原性が低く、弱毒菌であることから、臨床検体から検出されてもただちに感染症であると考え事には慎重であるべきであり、単なるコロナイゼーションと診断することが適切であることが少なくない。特に気道検体から本菌が検出された場合には、起炎菌としての意味は一般的に乏しく、むしろ菌交代現象を引き起こしている抗生剤の中止によって消失することも期待できる。また、その他の部位から検出された場合においても、異物の除去などにより対処可能な事も多い。しかしその一方で、近年寛解導入療法中の白血病患者や、同種造血幹細胞移植後などの高度の免疫不全患者において、一度同菌による気道感染を引き起こすと、激しい出血性肺炎を生じ、急速に死の転帰を辿る例があることが報告されており、出血性肺炎は本菌による感染症の特異的な形態であることが分かってきた。しかし、本来弱毒菌であるはずの本菌の病原性や毒性を規定する因子として、薬剤耐性機構、バイオフィーム形成能、運動性、プロテアーゼ活性などが想定されているが、肺炎例において肺出血を来すメカニズムについては現在ほとんど分かっていないのが現状である。本講演では、*S. maltophilia* 感染症による致命的な出血性肺炎を合併した症例を複数提示する。また、本感染症に関する、国内外の最新の治験をまとめ、診断、予防、治療の各側面からのレビューを行いたい。

#### 感染症 update 15

##### ビブリオ・バルニフィカス感染症—ビブリオ・バルニフィカス感染症の臨床と日本における疫学—

佐賀大学医学部麻酔・蘇生学・佐賀大学有明海総合研究プロジェクト

松本 浩一

【はじめに】ビブリオ・バルニフィカスは化膿性連鎖球菌等とともに“人喰いバクテリア”と称されている。本菌による感染症は比較的稀であるが、発症すると予後は極めて不良である。それにも関わらず認知度は低く、実態は十分には把握されていない。今回、本感染症の臨床像の特徴と本邦における疫学および我々が行っている取り組みについて、症例を提示しながら紹介する。【症例】60歳男性。生鮮魚介類（子エビ）を摂取。翌日から両下肢の疼痛と両上肢の紅斑が出現し、近医を受診。発熱および著明な炎症所見を認め、原因不明の敗血症として当院に紹介入院。アルコール性肝炎の既往はあったが、肝炎ウイルス（HBV、HCV）の保有は無かった。入院前日より両下肢・両上肢の疼痛が増悪し、熱感、腫脹に加え紫斑が出現した。入院後、敗血症性ショックとなり、集中治療室にて全身状態はいったん改善したが、発症7日目に再び増悪した。血液培養の結果にてビブリオ・バルニフィカスが検出され、両大腿切断と両上腕・前腕筋膜切開が行われたが、多臓器不全が進行し発症9日目に死亡した。【ビブリオ・バルニフィカスについて】本菌は世界中の沿岸海水域、特に比較的温暖で淡水と海水が交わる汽水域に広く生息する通性嫌気性グラム陰性桿菌である。海水温上昇、塩分濃度低下により増殖が活発化する。【ビブリオ・バルニフィカス感染症について】本感染症患者発生は通常5月～11月頃にみられ、7月頃がピークとなる。1975年～2005年までの誌上調査では過去30年間に本邦において185例の報告が認められた。発症から短期間で劇症化するため原因が特定されないまま死亡した症例も少なくないと考えられるが、わが国では届出義務がないため詳細な発生数は不明である。国内では、有明海沿岸の佐賀・熊本・福岡・長崎の4県で患者の約4割が発生している。感染型では経口型と創傷型に分けられるが、本邦では前者が多く、本菌に汚染された生鮮魚介類の摂取で感染するケースが殆どである。重度の肝機能障害、免疫不全等を基礎疾患に持つ60代前後の男性が発症することが多く、健常人での発症は殆どない。数時間～2日程度の潜伏期間の後、手足の激痛、発熱、悪寒、皮膚腫脹、腹痛等で発症し、最終的には壊死性筋膜炎、敗血症性ショックを引き起こす。培養では確定診断に2日程度必要だが、当院では遺伝子検査により数時間まで短縮した。治療は、抗生剤投与、手術、集中治療である。抗生剤投与は本感染症を疑った場合、直ちに開始すべきである。基本的には、第3世代セフェム系またはカルバペネム系に、ニューキノロン系、ミノサイクリンまたはテトラサイクリン系を合わせて静脈内投与することが推奨されている。また経口感染を疑った場合、当院では早期にポリミキシンB経口投与を行っているが、有用性については今後の検討が必要である。手術の適応および内容・範囲の決定にはMRI検査を用いている。手術には切開排膿、壊死組織除去、洗浄、患肢切断等があり、画像検査の結果や全身状態に応じて選択される。死亡率は約7割と高率であるが、肝機能障

害患者への生活指導で予防は可能である。【有明海総合研究プロジェクトについて】2005年より佐賀大学では有明海総合研究プロジェクトを発足させ、本感染症の対策を行っている。有明海沿岸基幹病院との医療機関ネットワーク構築し、啓蒙活動や情報共有化、迅速検査法の開発等を通して、沿岸地域全体での患者発生予防や患者発生時の診療支援を行ってきた。

### 感染症 update 16

#### メリオイドーシス

東京通信病院呼吸器科

渋谷 英樹

メリオイドーシス（類鼻疽）は、グラム陰性桿菌 *Burkholderia pseudomallei* によって起こる人獣共通感染症である。1911年、WhitmoreとKirshnaswamiが馬鼻疽（glanders）に類似した経過で死亡した患者から分離したのが最初の報告である。当時 *Bacillus pseudomallei* と命名され、その後しばらくは *Pseudomonas pseudomallei* と呼ばれていたが、1993年 *B. pseudomallei* の菌名に変更された。1921年 Stantonらによりメリオイドーシス（melioidosis）と命名された。

タイを中心とする東南アジア及び北部オーストラリアで多く発生している。我が国では流行地に旅行し現地で感染、帰国後発症という輸入感染症として注目されてきている。本菌は水や土壌に存在し、雨季における感染が多い。主として損傷皮膚からの経皮感染であるが、経口や経気道でも感染する。ベトナム戦争時、ヘリコプター離陸時の風圧で生じた飛沫を吸入したアメリカ兵が多数発症した。ヒトヒト感染や実験室における感染も報告されており、国立感染症研究所による病原体等安全管理規定で *Bacillus anthracis* などと同じ一番高いレベル（BSL-3）に分類される。菌体外に biofilm を形成し、エンドトキシンや血清抵抗性因子を産生する。マクロファージ内で長期生存が可能であり、治療に難渋する。

病型は、急性型、亜急性型、慢性型、不顕性感染がある。本症の多くは不顕性感染であるが、発症した場合には死亡率が高い（タイでは50%）。感染後1～21日間の潜伏期間を経て、発熱、咳、腹痛など非特異的的症状で発症し、局所感染巣から播種した敗血症や肺炎、尿路感染症、多臓器膿瘍、骨髄炎、関節炎を引き起こす。敗血症に至ると死亡率80%以上と予後は極めて悪い。発症の危険因子として糖尿病、大量飲酒、慢性肺疾患、腎疾患などがあり、好中球機能低下とメリオイドーシス発症の関連性が示唆される。さらにこれまでの研究から、細胞性免疫が発症抑制に重要であることも分かっている。しかし、現在のところ HIV 感染の有無自体は、本感染症の発症及び重症度には影響を与えないとされる。

診断では、流行地からの帰国者における発熱、肺炎、敗血症、尿路感染症、各臓器膿瘍、骨髄炎などに関して、本感染症をまず疑うことが最も大切である。本菌の分離・同定が診断確定の golden standard である。通常使用される

培地によく発育し培養は容易である。培養数日でコロニーの表面が乾燥し特有の多数のシワを生じてくる。グラム染色では、両極染色で safety pin 状の形を有する。分離菌により virulence が異なるため、薬剤感受性検査は必須である。本菌が分離できない場合には、血清学的診断も重要になる。

急性期は抗生物質の全身投与を少なくとも 10~14 日間行う必要がある。以前は ceftazidime が first choice であったが、最近では耐性菌も多く meropenem あるいは imipenem が推奨されており、経口的に ST 合剤を併用することもある。膿瘍は可能であれば、積極的にドレナージするか外科的切除をする。維持療法では、最近では ST 合剤と doxycycline との組合せ、あるいは ST 合剤のみを 12~20 週間投与することが多い。fluoroquinolone は維持療法の臨床試験では効果は否定的であり、first choice にはならない。これらの治療を行っても、約 10% の症例が再発する。小児は成人と比べて、予後は良好であり再発もまれであるが、成人例は生涯経過観察が必要である。

メリオイドーシスの日本人報告例は、我々が把握している限りこれまで 8 例存在している。我々はタイより帰国後、敗血症・DIC を伴う多臓器病変を認め、極めて重篤な状態であったが、抗生物質の長期投与を中心とした内科的治療のみを継続し、治療に難渋しながらも救命し得た 1 例を経験したので、その症例を提示しつつ本感染症について解説していくことにする。

#### 感染症 update 17

##### 深在性トリコスポロン症

大分大学医学部総合内科学第二講座

時松 一成

深在性トリコスポロン症は、担子菌系酵母様真菌の一種である *Trichosporon* 属による深在性真菌症で、主な原因菌種は *Trichosporon asahii* である。*Trichosporon* 属は自然界に広く分布し、しばしば、ヒトの便、尿、皮膚から分離され、ヒトに対する病原性は低いとされていた。本真菌は、わが国で多いとされている夏型過敏性肺炎のアレルゲンであり、その病態はわが国の研究者により明らかにされた。また、菌名の由来に象徴されるように、真菌学的な基礎研究も日本における研究が主体であり、わが国と極めて馴染みの深い真菌である。近年、特に、血液疾患領域において、本真菌による深在性感染症の報告が相次ぎ、重篤な日和見真菌症の起炎真菌として注目されるようになった。わが国で行われた疫学調査の結果、本症の 80% 以上は血液疾患に発症していた。血液疾患における本症発症には、末梢血好中球減少、副腎ステロイド剤投与、中心静脈カテーテル留置、トリコスポロンに感受性のないとされるキャンディン系抗真菌薬の長期投与などが関与していることが推測された。一方、症例数は少ないものの、重度熱傷、心臓弁置換術後、血液透析などで発症したとの報告も寄せられ、これらの領域においても、今後、重要な感染症として位置づけられると思われる。本症の死亡率は 60~80% と

され、血液から本菌分離後 2 週間以内の死亡が多い。トリコスポロン症の多くは、真菌血症を呈し、全身臓器に感染巣を呈する播種性感染症に進展する。このように、報告例の多くは致死的であり、本症に対する早期迅速診断方法と有効な治療法の確立が待たれている。近年の基礎研究や疫学調査の結果、本症の迅速診断におけるグルクロノキシロマンン抗原検査や  $\beta$ -D-グルカン検査の位置づけ、およびアゾール系抗真菌薬の有用性が次第に明らかになっている。全国から寄せられた貴重な症例を紹介しながら、近年明らかになってきた本症の病態や、診断・治療について解説する。

#### 感染症 update 18

##### ヒトボカウイルス感染症

北海道大学病院感染制御部

石黒 信久

2005 年、スウェーデンの呼吸器感染症患者の保存鼻咽頭液から抽出した DNA から、エンベロープをもたない直鎖一本鎖 DNA ウイルスがクローニングされ、ヒトボカウイルス Human bocavirus (HBoV) と命名された。6 カ月~3 歳までの気道感染症の小児から HBoV が検出されることが多い。その診断病名は肺炎、喘息様気管支炎、気管支炎、細気管支炎、喘息発作、喉頭気管支炎と多彩である。多くは軽症であるが、基礎疾患のある乳児で重篤な細気管支炎を起こしたという報告、悪性リンパ腫で化学療法を受けている成人患者で重症な肺炎を起こしたという報告もある。

診断には鼻咽頭の擦過スワブや鼻汁吸引液などの検体から抽出した DNA を鋳型に PCR 法、Real-time PCR 法を用いる方法が一般的である。

各年齢層の抗 HBoV VP1-IgG 抗体の抗体保有率は 6 カ月から 8 カ月最も低く、2~3 歳では 80% 以上、6 歳以降はほぼ 100% である。呼吸器感染症患者の鼻咽頭からの HBoV ウイルスゲノムの検出が 7 か月から 3 歳までのあいだに集中していることと合わせると、母親からの移行抗体が消失する 6-7 か月頃から 5 歳までのあいだに多くの小児が HBoV に初感染していると推測された。

HBoV が検出される呼吸器感染症の症例では、HBoV 以外のウイルスが同時に検出されることが多いのが特徴である。その頻度は報告によってばらつきはあるが (6.2%~90%)、これらを集計すると、HBoV が検出された症例のうち約 44% から HBoV 以外の病原体が同時検出されており、HBoV 感染症とどのように関連づけるか今後の問題である。(近年、plastic bronchitis の患者で、鼻咽頭と血中から HBoV ゲノムが検出されて、ペア血清の抗 HBoV VP1-IgG 抗体が上昇している症例が報告された。HBoV の病原性を考えるうえで興味深い。)

#### ICD 講習会

Airborne Infection—空気感染・飛沫感染—にどう対応するか？

横浜市立大学附属病院感染制御部<sup>1)</sup>、国立感染症

研究所感染症情報センター<sup>2)</sup>

満田 年宏<sup>1)</sup> 森兼 啓太<sup>2)</sup>

隔離予防策のためのCDCガイドラインは1996年から10年以上に渡り、医療環境における感染対策の中心的な考え方として浸透してきた。しかし、振興再興感染症、多剤耐性菌対策、バイオテロ対策あるいは医療環境の多様化に対応するため2007年に改訂された。本ICD講習会では、呼吸器系感染症の感染伝播様式についての最近の考え方、実験的な検証、職業感染予防のための防護具の着脱、あるいはファシリティマネジメントの重要性について、各分野の専門家の諸先生にご講演いただく。

最初に川名明彦先生には、エアロゾル感染に関する最近の考え方について従来の空気感染と飛沫感染の2群の類別するのは異なり、実際の状況を加味して3種類に分類するRoyとMiltonの分類を中心に解説頂く。エアロゾルはビデオなどで視覚的に検証したり、コンピュータプログラムによる予測プログラムでシミュレーションを行うことができ、こうした解析手法に基づくエビデンスについて西村秀一先生にデータをもとにお話を頂く。いかなる状況においても、医療従事者の健康を守ることは最優先の課題である。個人防護具の着脱やPAPRをはじめとする様々なタイプの個人防護具の紹介と適正使用については、和田耕治先生に解説をいただく。最後に、患者ケアを行う上では院内環境の整備が重要である。設備の設置や管理の基準、施設メンテナンスのポイントについて箕 淳夫先生に解説いただく。

本ICD講習会が、エアロゾル感染の予防と制御に関する最新の情報提供の機会となれば幸いである。

### 1. エアロゾル感染に関する最近の考え方

防衛医科大学校内科2 (感染症)

川名 明彦

1996年に発表された「隔離予防策のためのCDCガイドライン (以下、旧ガイドラインと略す)」の中では、飛沫感染と空気感染とは明確に区別され、それぞれ感染対策も異なっていた。2007年改訂の「隔離予防策のためのCDCガイドライン (以下、新ガイドラインと略す)」では、飛沫感染と空気感染とについて若干の見直しが行われた。見直しには、この間に発生したSARS (重症急性呼吸器症候群) や鳥インフルエンザ、新型インフルエンザから得られた知見が盛り込まれている。気体中に浮遊する微小な液体または固体の粒子をエアロゾル (aerosol) というが、細菌、ウイルス、真菌などを含むエアロゾルのことを新ガイドラインでは「バイオエアロゾル」と記載している。気道由来のバイオエアロゾルは、咳嗽、くしゃみ、会話、気管吸引などの際に発生する。「飛沫」は大きなバイオエアロゾル、「飛沫核」は小さな (微粒子) バイオエアロゾルと言い換えることができる。RoyとMiltonは、SARSの感染経路の検討から、小さなバイオエアロゾルを介した感染を、(1) obligate, (2) preferential, (3) opportunisticの3つに分類することを提案した。(1)は、自然の状況下で

は小さなエアロゾルの吸入によってのみ感染が成立する疾患であり、結核が相当する。(2)は、自然の状況下で複数の感染経路がありうるが、小さなエアロゾルが主な感染経路である疾患であり、麻疹や水痘が相当する。(3)は、通常は他の経路によって感染が成立するが、特殊な状況下では小さなエアロゾルを介して感染が成立するものであり、天然痘、SARS、インフルエンザ、ノロウイルスなどが相当する。旧ガイドラインでは、飛沫と飛沫核の定義と動態が明確に分離されていたが、新ガイドラインでは両者の重複・移行を認めている。咳嗽やくしゃみによって発生する気道由来のエアロゾルの直径には幅があり、直系30 $\mu$ m以上のものでも空气中を浮遊する可能性があるとした。また、飛沫の飛散する距離についても、気道から放出される時の速度や気道分泌液の粘稠度、周辺環境の温度や湿度などの影響を受け、必ずしも半径1m以内に落下するとは限らないことを示唆した。したがって、飛沫曝露からの防護のためにいつマスクを着用すべきかを決定する基準として、単純に半径1mを用いることは推奨していない。天然痘やSARSの研究から、患者由来の飛沫は感染源から6フィート以上離れていた人にも到達し得たことが示唆されているため、特に「新型感染症や、毒性の強い病原体」への曝露の可能性がある場合は、患者の6~10フィート内、あるいは患者の病室に入る時は、マスクを着用するのが賢明である、とされた。新型感染症や毒性の強い病原体については、その危険度を加味して感染対策を強化するという考え方は、SARSや鳥インフルエンザの経験から演繹された現実的な対応といえる。エアロゾルは特殊な操作 (aerosol generating procedures, すなわち気管支鏡検査、気管内挿管、開放式気管内吸引など) で発生しやすい。このような処置を行う場合は、標準予防策に加え、目、鼻、口を防御する必要があるが、SARS、鳥インフルエンザ、パンデミック株インフルエンザが疑われる患者にエアロゾルの発生する処置を行う場合は、微粒子レスピレータ (N95等の高性能マスク) の使用が推奨される。また、新ガイドラインでは、環境からの空気感染として微細なパウダー状に製造された炭疽菌の芽胞が例示されている。これはバイオテロを意識したものである。また、建物の解体で飛散する粉塵中のアスペルギルスなどの真菌は、周辺環境を広く汚染し、特に近隣の病院に入院している患者に感染症を起こすことが指摘されている。

### 2. クシャミ・咳由来のエアロゾルの性質の理解に基づく呼吸器系感染症制御の可能性について

国立病院機構仙台医療センター臨床研究部ウイルスセンター

西村 秀一

患者のクシャミや咳に由来するエアロゾルによって効率良い伝染が成立する呼吸器系感染症の制御には、エアロゾルそのものとその中に存在する病原体の理解が不可欠である。本プレゼンテーションでは、そうした疾患として主にインフルエンザをとりあげる。感染様式のより良い理解の

ために、その基礎となるエアロゾル中に存在するウイルスならびに人の咳やくしゃみそのものの生物学ならびに物理的性質について、われわれの実験的解析の一部も含め、これまでの知見を紹介する。クシャミや咳由来のエアロゾルを模した系でウイルスを含むエアロゾルを空中に散布し、その空中環境がエアロゾル中のウイルスの活性に及ぼす影響を調べた仕事は、古典的なものはいくつかあるが、われわれは現代の技術でインフルエンザウイルスを材料にそれに挑み、興味ある成績を得ている。クシャミ由来のエアロゾルの挙動は、ハイビジョン超高速カメラ撮影像の解析により可能であり、本プレゼンテーションでもそれをご覧に入れるが、咳由来のエアロゾルの物理的解析は技術的に非常に難しいために、咳をクシャミの小さなものと仮定して話をすすめることになる。エアロゾルの挙動は、拡散が始まるまでは、物理の理論上、呼吸器から排出される空気の動きにほぼ一致すると考えて良いことから、咳については口元からの気流解析の像でお示しする。そして最後に、これらの知見を総合して、インフルエンザの伝染については院内感染の様式をどのように考えるべきか、また、物理的側面からそれらを防ぐために、理屈と実際上何ができるか、ベッドの配置やマスクや空調管理等、従来のやり方の評価や私案の提案も含めお話する。インフルエンザでの話が中心ではあるが、同じような感染様式の感染症の制御にも通じる部分もあるので、参考にしていただければ幸いである。

### 3. 空気感染・飛沫感染対策に必要な呼吸器防護具

北里大学医学部衛生学・公衆衛生学

和田 耕治

医療従事者を空気感染・飛沫感染する感染症から守るための対策としては、まずは医療従事者への教育や感染リスクの評価などの管理面の対策、患者との距離や患者の動線の確保などの環境面の対策が優先される。さらなる対策として感染防護具を追加的な手段として用いる。感染防護具については、時に医療従事者が十分な知識を持っていないことや、使用方法が十分に理解できていない、防護具の効果を過信しているといったことがある。本講演では、感染防護具の中でも特に呼吸器防護具について医療従事者が知っておくべきことを取り上げる。空気感染・飛沫感染する感染症に対して、呼吸器防護具として使用が検討されるのはサージカルマスクと呼ばれる不織布製マスクとN95マスク（わが国の規格ではDS2規格の防じんマスク）が主に考えられる。また、近年電動ファン付き呼吸用防護具(Powered Air-Purifying Respirator: PAPR)の使用の可能性が検討されている。呼吸器防護具を選択するにあたっては、まずは、感染のリスクを評価してそれに応じたものを選択する必要がある。その上で、様々なメーカーのものを取り寄せて検討する。選択する際には、次の事を確認する必要がある。1. 試着により個人の身体に合うか。特に医療機関では女性職員が多いため、サイズが小さいものなどがあることを確認しておく、2. 使いやすいか、3. 安定し

た供給が可能か、4. コスト。このような様々な評価軸によって数あるメーカーのものから選択すると良い。不織布製マスクは、本来は手術時に自分の唾液が患者の術野に入らないようにするためのものである。多くの空気がマスクと顔の間から入り込むため、大きな飛沫をマスクの表面で捕捉するという面では使用することができる。価格も1枚約10円から購入できる。N95マスク（DS2規格の防じんマスク）は、正しく使用することにより、捕捉しにくい0.3 $\mu\text{m}$ の粒子を95%捕捉できるが期待される。こうした効果を得るためには、まずは自分の顔にマスクが十分にフィットしているかフィットテストを行う必要がある。また、使用の際にはユーザーシールチェックを行う。我々の調査では1,295名を対象に定性的なフィットテストを行ったところ、あるマスクで女性では40歳未満では20%の人がフィットしなかった。3種類のマスクを準備したところ、99%の人が自分にフィットするマスクをみつけることができた。こうしたことより1種類のマスクでなく、3種類程度を確保することが必要と考えられる。PAPRは、付属している電動ファンが、環境中の空気を吸引・送風する。それゆえ、呼吸が楽であり、長時間の着用が可能である。フィットテストも不要である。しかしながら、メーカーによっては製品が重いことが課題である。今後はN95マスク（DS2規格の防じんマスク）を繰り返し使用するような現場においては、コスト的にもPAPRが安くなることもある。値段は1台3万円から20万円である。労働安全衛生法は医療機関においても適用されるが、労働安全衛生規則593条では「事業者は、…病原体による汚染のおそれのある著しい業務その他有害な業務においては、当該業務に従事する労働者に使用させるために、保護衣、保護眼鏡、呼吸用保護具等適切な保護具を備えなければならない」と定めている。職員の防護具着用のコンプライアンスを上げることは重要である。十分な教育とともに、職場の管理者（特に医師が）積極的に着用することが医療機関全体のコンプライアンスにも影響する。呼吸器防護具はさらに開発の可能性もあり、より医療従事者を防護する防護具の開発が期待される。

### 4. Airborne Infection 対策における空調管理

国立保健医療科学院施設科学部

寛 淳夫

医療施設内における院内感染を予防するためには、医療スタッフの手技、すなわちソフトによる対策に加えて、適切な建築や設備といったハード的な側面による対策も同時に必要である。すなわち、感染を起こしにくくする環境をいかに構築し、それを維持し続けるかが問題となる。特にこうした物的環境（施設環境）は建物を造る整備段階において検討されることが多いが、日常の維持管理となると不十分な対応をしている施設が少なくない。

空気感染対策に関するガイドラインには下記のようなものがあり、それらをもとに施設や設備と感染対策について論じる予定である。

### 1. 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律

平成18年に改正が行われ、結核予防法が廃止されて結核がこの法律の二種感染症に指定されている。

### 2. Guideline for Environmental Infection Control in Healthcare Facilities, 2003: Center for Diseases Control and Prevention (CDC)

環境要因による感染を予防するためのガイドラインであり、空調設備や給水設備などの計画条件やメンテナンス、床や壁といった環境表面の清潔保持などについての指針が示されている。

### 3. 病院空調設備の設計管理指針 (HEAS-02-2004): 日本医療福祉設備協会

2004年に改訂が行われており、空気感染に関しては感染症用隔離病室に関する記述が活用される。全風量12回、外気量2回、原則全排気、前室を設けることが望ましい、排気はHEPAフィルタを通して行うなどが示されている。

### 4. Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, 2005: CDC

結核感染防止に関する事項をまとめたガイドラインとなっており、建築計画や空調の条件を取りまとめている以外に、病院は空調専門家を自院で採用するかコンサルタント契約することの必要性を示している。

### 5. Guidelines for Design and Construction of Health Care Facilities 2006: The American Institute of Architects/Academy of Architecture for Health

米国のヘルスケア施設に係わる設計施工のガイドラインで、AIIR (Air-born Infection Isolation Room) に関する記述がある。それ以外にも施設内感染を予防するためにさまざまな職種によるICRA (Infection Control Risk Assessment) を実施して設計内容や施工条件についての検討を行うことなどが参考となる。

### 6. Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings 2007: CDC

標準予防策および感染経路別予防策の見直しがなされている。この10年間に新たに話題となった感染症も含んだ予防策となっている。

#### 一般演題

#### O-001. 当院における肺炎球菌性肺炎の臨床的検討

山形済生病院内科

土田 文宏, 佐藤 千紗, 小島 慶子

鈴木 博貴, 武田 博明

【背景と目的】市中肺炎において肺炎球菌は原因微生物の第1位である。各施設での肺炎球菌性肺炎の現状を把握し治療にあたる事は重要と考えられる。今回我々は、当院において肺炎球菌性肺炎症例の臨床的な検討を行った。また最近、細菌性肺炎に対する防御機構に脂肪細胞より放出さ

れるアディポサイトカインであるレプチンが関与する事がマウスの実験でいわれている。レプチン、IL6等のサイトカインを測定し基礎的検討を行った。

【対象と方法】2007年から2008年まで喀痰培養検査、尿中肺炎球菌抗原検査陽性症例で臨床的に肺炎球菌性肺炎と考えられた症例を対象とした。日本呼吸器学会のガイドラインに従い重症度分類し検討した。更にレプチン、IL6等のサイトカインを測定し検討を行った。

【結果】肺炎球菌性肺炎と考えられた症例は44例(男性25例, 女性19例)。年齢は、29~91歳(平均65.3歳)。基礎疾患を有する例は77%であった。培養された肺炎球菌はほとんどが感受性株でありPRSPは0%であった。重症度分類では軽症27%, 中等症54%, 重症16%, 超重症3%であった。栄養状態は重症な程ALB, BMIが低い傾向がみられた。使用抗菌薬は、中等症以上ではペニシリン系, カルバペネム系がほとんどであり、治療期間は重症な程長い傾向がみられた。レプチンとサイトカインの検討においては、レプチンは健康成人に比して肺炎球菌性肺炎症例では低値傾向であった。レプチンの産生は重症な程発現が低い傾向がみられた。レプチンの経過をみられた症例においては、肺炎の軽快とともに低下する例がみられ何らかの免疫応答に関与している事が推察された。IL6は重症な程高い傾向がみられ、IL10はIL6が高値の場合に上昇がみられた。

【結論】基礎疾患の有無、程度、栄養状態は重症度、免疫応答、予後に影響すると推察され更なる詳細な臨床的検討が必要と考えられた。

#### O-002. 成人における肺炎球菌菌血症の臨床, および細菌学的検討

独立行政法人国立病院機構東京医療センター内科<sup>1</sup>, 同 救命救急センター<sup>2</sup>, 同 研究検査科微生物検査室<sup>3</sup>, 北里大学大学院感染制御科学府病原微生物分子疫学研究室<sup>4</sup>

青木 泰子<sup>1</sup> 保阪由美子<sup>1</sup> 鈴木 亮<sup>1,2</sup>

鄭 東孝<sup>1</sup> 荘司 路<sup>3</sup> 千葉菜穂子<sup>4</sup>

生方 公子<sup>4</sup>

【目的】肺炎球菌は市中感染症の重要な起因菌であり、肺炎だけでなく、種々の重症感染症を惹起する。近年薬剤耐性化も注目されており、血液培養から肺炎球菌が検出された症例について検討した。

【対象】2001年1月から2008年5月までに血液から肺炎球菌が検出された18歳以上の73症例について患者背景、臨床像、予後などをretrospectiveに検討し、検出菌の薬剤感受性、遺伝子変異、莢膜血清型を解析した。

【結果】年齢は19~96歳で、70歳以上が約半数であり、52例(71%)に基礎疾患が認められた。感染巣は肺炎55例、髄膜炎8例、骨関節6例(1例は感染性心内膜炎を合併)、耳鼻科領域4例であった。来院時、66例(93%)がSIRSの診断基準を満たし、救命センターへの搬送が14例(2例が心肺停止)、11例が人工呼吸器管理を要した。死亡7

例 (10%) であった。初期治療薬にはカルバペネムが35例 (48%) で選択されていたが、最近の症例では起因菌がペニシリン感受性であればペニシリンに変更されていた。検出菌はペニシリン感受性39株 (53%)、低感受性27株 (37%)、耐性7株 (10%) で、遺伝子変異は変異なし23株 (32%)、pbp2x: 26株 (36%)、pbp2x+2b: 5株 (7%)、pbp1a+2x: 7株 (10%)、pbp1a+2x+2b: 12株 (16%) であった。莢膜血清型は3型が15株 (21%) と最も多く、ついで23型: 10株、19型: 9株、9型: 8株で、その他にさまざまな型が認められた。

【考察】肺炎球菌は健康者、易感染者双方に重症市中感染症を起こす。適切な治療のためには培養検査は不可欠であり、血液培養は有用な手段と思われた。

#### O-003. 23価肺炎球菌ワクチンに対する液性免疫応答と natural killer T細胞の役割に関する検討

東北大学大学院医学系研究科保健学専攻感染分子病態解析学分野<sup>1)</sup>、同 内科病態学講座感染制御・検査診断学分野<sup>2)</sup>、公立刈田総合病院呼吸器内科<sup>3)</sup>、大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター<sup>4)</sup>

宮坂 智充<sup>1)</sup> 青柳 哲史<sup>2)</sup> 内山 美寧<sup>3)</sup>  
 國島 広之<sup>2)</sup> 山本 夏男<sup>2)</sup> 平潟 洋一<sup>2)</sup>  
 石井 恵子<sup>1)</sup> 大石 和徳<sup>1)</sup> 賀来 満夫<sup>2)</sup>  
 川上 和義<sup>1)</sup>

【目的】23価肺炎球菌ワクチン (PPV23) は胸腺非依存性抗原であり、T細胞の関与なしに抗体産生が誘導される。このような様式の抗体産生であってもIL-4やIFN- $\gamma$ などのサイトカインは必須であるが、その産生細胞は未だ明らかにはなっていない。近年、マウスを用いた研究で、肺炎球菌ワクチンに対する抗体産生にはNKT細胞が必須であることが報告されており、ヒトにおいてもその重要性が予想されるが、臨床症例を用いた研究の報告はない。これまでに我々は、マウスモデルを用いて、肺炎球菌感染に対する初期感染防御にNKT細胞が関与することを報告してきた。本研究では、PPV23接種による抗体産生へのNKT細胞の関与について解析を実施した。

【方法】公立刈田総合病院呼吸器内科に通院中の慢性呼吸器疾患患者37例より、PPV23接種前、2週間、4週間、3カ月、6カ月、12カ月後に末梢血を採取し、本邦で分離頻度の高い莢膜型6B、14、19F、23Fに対する血清IgM、IgG抗体価をELISAにて測定した。さらに、リンパ球分離後にフローサイトメトリーを用いてCD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、double negative (DN) NKT細胞の割合を測定した。

【結果】PPV23接種4週間後をピークとして血清IgG抗体価が上昇したが、IgM抗体価については必ずしも上昇がみられず、またIgGとは一定の時間的な関係はみられなかった。一方、PPV23摂取後2週間でのCD4<sup>+</sup>NKT細胞数の変化とIgG抗体価上昇率に負の相関、DN NKT細胞数とIgG抗体価上昇率に正の相関傾向が認められた。

【考察】今回の検討から、PPV23接種による液性免疫応答

とNKT細胞との間に何らかの関連性が推察された。現在、この点を明らかにする目的で、末梢血リンパ球を用いた*in vitro*の解析と、マウスを用いた*in vivo*での検討を行っているところである。

(非学会員共同研究者: 中山俊憲; 千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学)

#### O-004. 医療関連肺炎の臨床的特徴: 市中肺炎との比較検討

中頭病院感染症内科<sup>1)</sup>、ちばなクリニック内科<sup>2)</sup>、琉球大学感染病態制御学<sup>3)</sup>

新里 敬<sup>1)</sup> 仲松 正司<sup>1)3)</sup> 伊志嶺朝彦<sup>1)</sup>  
 新垣 紀子<sup>2)</sup> 藤田 次郎<sup>3)</sup>

【緒言】院外で発症する肺炎は市中肺炎 community-acquired pneumonia (CAP) と呼ばれるが、近年、医療機関に関連する肺炎 health care-associated pneumonia (HCAP) も増加している。両者の疫学、起炎菌、抗菌薬治療、転帰について比較検討を行い、HCAPの初期治療について考察した。

【対象と方法】対象は2006年1月から2008年12月までの3年間に当院 (急性期市中病院) に肺炎と確定し入院加療を受けた患者。患者背景 (年齢、性別、基礎疾患など)、肺炎重症度 (PSI)、起炎菌、初期治療の抗菌薬、合併症・転帰について、レトロスペクティブに検討した。HCAPの定義は、1) 介護施設や長期療養施設に入所中、2) 3カ月以内に入院歴がある、3) 外来・在宅で透析・化学療法などを受けている、のいずれかを満たす患者の肺炎とした。それ以外の者を市中肺炎とした。

【結果】HCAPは206名、市中肺炎1,119名で、HCAPで基礎疾患を有する者が93%と多く (CAP 69%,  $p=0.001$ )、入院時の重症度も高かった ( $p<0.001$ )。起炎菌では、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌や黄色ブドウ球菌の頻度が11%と高く (CAP 3%,  $p<0.01$ )、誤嚥性肺炎も14.5%と高率であった (CAP 3%,  $p<0.001$ )。HCAPは入院48時間以内の死亡率が3.4%と高率で (CAP 1.5%,  $p=0.001$ )、合併症併発率や在院日数も長かった。HCAPの初期抗菌薬として、 $\beta$ -ラクタム薬 (ceftriaxone, cefotaxime, ampicillin/sulbactam) が多く、緑膿菌が疑われた場合には piperacillin または ceftazidime とアミノグリコシド薬の併用療法が行われた。

【結論】HCAPの初期治療に際しては、CAPとは似て異なるものとして、対応 (誤嚥性肺炎、グラム陰性桿菌や黄色ブドウ球菌の関与を考慮) する必要がある。

#### O-005. 当科における院内肺炎症例の臨床的検討

熊本大学呼吸器内科

岡本真一郎、一安 秀範、興梠 博次

【背景および目的】院内肺炎は院内感染症として重要な位置を占め、本邦を含む各国で診療ガイドライン (GL) が提示されている。一方、院内肺炎では施設の医療環境により、患者背景や肺炎重症度が異なる可能性も予想される。今回我々は、大学病院の呼吸器内科という呼吸器疾患に特

化した環境での院内肺炎の実態について、主に本邦の成人院内肺炎 GL を基準として検討した。

【方法】当科にて 2006 年 9 月からの 2 年間に診療した院内肺炎症例について、その患者背景、重症度、喀痰分離菌、使用抗菌薬および予後因子について日本呼吸器学会発表の成人院内肺炎診療 GL (2002 年, 2008 年) の項目を中心に retrospective に検討した。

【結果】調査期間中の入院総数は 1,127 例で、基礎疾患としては肺癌、間質性肺炎、COPD が上位を占めた。院内肺炎の発生件数は 39 件、うち肺炎による死亡は 9 例 (23.1%) であった。2002 年発表の GL (旧 GL) での病型分類では特殊病態下とされる IV 群が 67% で著しい偏りを認めた。2008 年 GL (新 GL) での病型分類では軽症群 41%、中等症群 26%、重症群 33% でやや重症群が多い傾向を認めた。分離菌は緑膿菌、MRSA が約半数を占め、諸報告と類似していた。使用抗菌薬の GL 適合率は旧 GL 全体で 49%、新 GL 全体で 53% であったが、新 GL では A 群、B 群が 81% および 70% と良好な適合率であったのに対し、重症群は 7.7% と低率であり、群間に適合率の著しい解離を認めた。カルバペネム系抗菌薬の使用は 28.1% と低率であった。肺炎の予後関連因子としては、X 線陰影の拡がり、脱水・乏尿、CRP 値で有意差を認めた。

【考察】呼吸器疾患に特化した病棟で発生した院内肺炎において、病型分類、死亡率は新 GL の根拠となった肺炎全国調査 (Watanabe ら, 2008) の結果と類似しており、特に軽症・中等症例においては新 GL に準じた診療で十分対応できる可能性が示唆された。一方、重症群においては治療に関して抗菌薬併用率が低く今後の課題と考えられた。

(非学会員共同研究者：濱本淳二、藤井一彦、税田直樹)

#### O-006. 膿胸に対する chest tube によるドレナージはできるだけ早期に施行すべきか

神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科  
村瀬 公彦, 大塚今日子, 林 三千雄  
西村 尚志, 富井 啓介, 石原 享介

【背景】膿胸症例の治療として chest tube 挿入によるドレナージが有効であるとされているが、実際には病巣が chest tube の挿入困難な場所に偏在していることや挿入に伴う合併症などにより躊躇される場合が多い。

【目的】できるだけ早期に chest tube 挿入によるドレナージに踏み切ることが膿胸症例の予後改善を導くかを検討する。

【方法】2004 年 8 月から 2008 年 8 月の間に当院で経験した膿胸症例 26 例について、膿性胸水を指摘されてから 3 日以内に chest tube を挿入することができた「早期挿入群」と 4 日以降に chest tube を挿入したか、もしくは挿入せずに加療した「挿入遅延群」とに分け、後ろ向きに各群の予後を比較・検討した。

【結果】早期挿入群 16 例 挿入遅延群 10 例 (うち 2 例が chest tube 挿入無し)。2 群間で患者背景、入院時での重症度、胸水所見、線維素溶解薬の投与の有無などを比較し

たが有意差は認めず、両群の全例が軽快退院していた。抗生剤の投与期間は早期挿入群で 22.9 日 ± 1.5 日、挿入遅延群で 28.9 ± 3.0 日 p = 0.055 と早期挿入群で短い傾向にあり、在院日数に関しては早期挿入群 24.9 ± 1.8 日、挿入遅延群 39 ± 5.4 日 p < 0.01 と有意に早期挿入群で短かった。挿入遅延群での chest tube 挿入の遅れの原因の多くは、chest tube の管理ができる専門機関への受診の遅れであった。

【考察】膿胸症例に対しては、膿性胸水を認めた段階より chest tube を挿入・管理できる専門医療機関を受診させ、できるだけ早期のドレナージに踏み切ることによって在院日数の短縮を図ることができる。

#### O-007. HRCT を用いた細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別に関する prospective study

京都大学医学部呼吸器内科<sup>1)</sup>, 倉敷中央病院呼吸器内科<sup>2)</sup>, 滋賀医科大学呼吸器内科<sup>3)</sup>

伊藤 功朗<sup>1)</sup> 石田 直<sup>2)</sup> 橋本 徹<sup>2)</sup>  
有田真知子<sup>2)</sup> 大澤 真<sup>3)</sup> 橘 洋正<sup>2)</sup>  
新実 彰男<sup>1)</sup>

【背景】細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別は初期治療薬の選択に有用であるため、日本呼吸器学会の市中肺炎診療ガイドラインでは、これらの鑑別を推奨しているが、鑑別における胸部 HRCT の有用性に関する前向き研究の報告はない。

【目的】細菌性肺炎と非定型肺炎の胸部 HRCT 所見を比較し、鑑別における有用性を検討する。

【対象】3 年 6 カ月間に倉敷中央病院内科に入院した市中肺炎のうち、起炎菌が判明し HRCT の評価が可能な症例を対象とし、前向きに検討した。

【方法】(1) 胸部 CT および HRCT を入院 48 時間以内に撮影した。撮影条件は、スライス厚 1~3mm, WW 1,500~1,800HU, WL 700HU, FOV 20cm とした。(2) 読影は、臨床情報や起炎菌を知らない放射線科医 2 人により行われ、合意により所見の最終判定を行った。(3) 肺炎起炎菌の検索を行い、細菌性肺炎が非定型肺炎と確定した症例の画像所見を、 $\chi^2$  検定を用いて比較した。多変量解析にて鑑別に有用な因子を抽出し、ロジスティックモデル  $P = 1 / (1 + e^r)$ ,  $r = [k + \sum \beta_i \times (0 \text{ or } 1)]$  を作成し、ROC 曲線による解析を行った。

【結果】CT 撮影 288 例のうち、HRCT 撮影は基準をみたした 183 例 (181 名, 男性 125 名, 女性 56 名, 年齢 61.1 ± 19.7 歳) であった。このうち細菌性肺炎 94 例 (肺炎球菌 65 例) と非定型肺炎 31 例 (マイコプラズマ肺炎 20 例) を比較した。Centrilobular nodules (特に両側や外側, 主たる病変の場合), airspace nodules (特に外側) のほか, lobular opacity の存在が鑑別に有用であった。ROC 曲線により細菌性肺炎を診断する感度・特異度は、肺に器質的基礎疾患を持たない患者では 86%, 79% であり、全患者では 70%, 84% であった。肺炎球菌肺炎とマイコプラズマ肺炎の鑑別では肺炎球菌診断の感度・特異度は 94%,

85%であった。

【結論と考察】他の臨床パラメータだけで鑑別が困難な場合にはHRCTが有用である可能性がある。

(非学会員共同研究者：三嶋理晃，富樫かおり，石守崇好，小林久隆，小山弘)

#### O-008. 富山県で発生したレジオネラ症および患者から分離されたレジオネラ属菌の疫学的解析 (2005~2008)

富山県衛生研究所細菌部

磯部 順子，清水美和子，嶋 智子  
木全 恵子，倉田 毅，綿引 正則

【はじめに】レジオネラ症報告数は全国的に増加傾向にあり，原因として，尿中抗原検出法により一部の市中肺炎がレジオネラ症と診断されるようになったことが指摘されている。その一方で，培養検査が敬遠され，患者からレジオネラ属菌が分離されないことが問題となっている。感染源を追及し，また，感染機序等の詳細を解明するため，患者からのレジオネラ属菌の分離は極めて重要である。そこで，今回，2005年から2008年11月の間に富山県で発生した本感染症について，患者から分離されたレジオネラ属菌と合わせて疫学解析を行い，菌分離の重要性について報告する。

【方法】疫学情報は感染症発生動向調査票を用いて解析した。レジオネラ属菌については，患者から分離された54株の血清型別とPFGEによる分子疫学解析を行った。

【結果と考察】富山県で2005年~2008年に報告されたレジオネラ症は65例で，患者は50歳以上の男性(81.5%)が多かった。浴用施設等を利用して27名を含め，いずれも感染源は特定されていない。診断の多くは尿中抗原検出法によるが，15例では喀痰培養で*Legionella pneumophilla*を検出している。分離された54株の*L. pneumophilla*の血清型はSG1が48株(88.9%)，SG4が4株(7.4%)，尿中抗原検査法では検出できないSG2，SG3がそれぞれ1株であった。このSG4はSG1と同時に1名の患者から検出された。また，*L. pneumophilla* 51株のPFGEによる分子疫学的解析の結果，2例で，同一患者から分離された同一血清型で異なるPFGEパターンを認めた。このような情報は感染源を特定する際に極めて有益であると思われる。以上の結果から，レジオネラ症に関して培養検査による原因菌分離の重要性が改めて示された。

(非学会員共同研究者：金谷潤一)

#### O-009. ARDSを合併したレジオネラ肺炎患者の臨床的検討

東邦大学医療センター呼吸器内科

杉野 圭史，佐野 剛，菊地 直  
岩田 基秀，伊藤 貴文，後町 杏子  
鏑木 教平，山越 志保，石田 文昭  
小林美奈穂，阪口 真之，佐藤 大輔  
草野英美子，磯部 和順，高井雄二郎  
本間 栄

【目的】ARDS合併レジオネラ肺炎の臨床的特徴を検討す

る。

【対象および方法】過去15年間に当院に入院したARDS合併レジオネラ肺炎(L群)7例を対象に，患者背景，重症度，血液・胸部画像所見，菌学的検査，治療，予後に関してretrospectiveに検討した。さらに同時期に入院したARDS合併非レジオネラ肺炎(C群)34例と比較検討した。

【結果】L群7例は全例男性，平均65.0歳であった。基礎疾患は，糖尿病5例，アルコール性肝障害2例であった。4例に24時間風呂や共同浴場の使用を認めた。診断は全例尿中抗原キットを用いて行われ，抗菌薬の使用はEM4例，CPFX3例，RFP3例であった。全例，挿管下での人工呼吸器管理が行われ， $PaO_2/FiO_2$ 比は平均96.9であった。全例ステロイドが併用され，2例でシベレスタット投与と持続穏徐式血液浄化法が施行された。予後は7例中3例(42.9%)が死亡し，その内の2例に乏尿，DICを認めた。生存群と死亡群で，入院時の $PaO_2/FiO_2$ 比に差はなかったが，第2病日の $PaO_2/FiO_2$ 比は，死亡群で有意に低かった( $165.3 \pm 13.5$  vs  $68.2 \pm 17.4$ ,  $p=0.0004$ )。次に同時期に入院したC群との比較では，年齢，基礎疾患の有無，バイタルサイン， $PaO_2/FiO_2$ 比，血液検査所見，重症度(APACHE III, SAPS II, PSI)，挿管期間および治療に有意差を認めなかったが，第3病日までの陰影悪化率はL群で100%，C群で55.9%と有意にL群が高かった( $p=0.03$ )。また，有意差はなかったがL群の方が第2，7病日の $PaO_2/FiO_2$ 比が低く，lung injury scoreも高かった。

【結語】L群はC群に比し，早期から急速な陰影の悪化，著明な低酸素血症ならびに臓器障害をきたすため，適切な抗菌薬治療と積極的な全身管理が必要である。

#### O-010. *In vitro*におけるレジオネラによる気道粘液産生の解析

長崎大学医学部・歯学部附属病院臨床検査部<sup>1)</sup>，  
同 第2内科<sup>2)</sup>

森永 芳智<sup>1)</sup> 柳原 克紀<sup>1)2)</sup> 荒木 伸子<sup>1)</sup>  
山田 康一<sup>1)2)</sup> 中村 茂樹<sup>2)</sup> 今村 圭文<sup>2)</sup>  
泉川 公一<sup>2)</sup> 関 雅文<sup>2)</sup> 掛屋 弘<sup>2)</sup>  
山本 善裕<sup>2)</sup> 河野 茂<sup>2)</sup>

【背景】気道における粘液分泌は，外来微生物の生体内への侵入に対する自然免疫機構のひとつである。非定型肺炎では喀痰が少ないことが臨床上的特徴であるが，われわれはこれまでに肺炎クラミドフィラ(クラミジア)を用いて，粘液を構成する主要なムチンタンパク質であるMUC5ACが気道上皮細胞から誘導されることを明らかにした。また，肺炎マイコプラズマによっても気道細胞からのMUC5AC産生が亢進していることが知られている。このように，局所では非定型病原体に対しても粘液産生による自然免疫機構が誘導されている可能性がある。そこで，同じ非定型病原体であるレジオネラによって，気道上皮細胞からMUC5AC産生が誘導されるかどうかを検討した。

【方法】気道上皮細胞(NCI-H292)にレジオネラ臨床分離

株 (NUL1 株) の生菌・死菌・培養上清を添加し、これらの刺激による MUC5AC 発現を mRNA レベル、タンパク質レベルで解析した。mRNA 発現量の定量 (8 時間後) には、定量的リアルタイム PCR 法による RT-PCR 法を用いた。MUC5AC タンパク質産生量 (24 時間後) の測定には ELISA 法を用いた。

**【結果】** まず、NUL1 株が NCI-H292 細胞に感染することを確認したうえで解析を進めた。MUC5AC 産生量はコントロール群と比較してレジオネラ生菌によって濃度依存性に増加した (MOI=30 で  $p<0.05$ )。一方、死菌・培養上清では MUC5AC 産生は増加しなかった。

**【考察】** 一般に喀痰が少ないとされるレジオネラ肺炎の原因菌であるレジオネラによっても MUC5AC が誘導されることが明らかとなった。生菌でのみ MUC5AC が誘導されたことから考えると、細胞内に侵入したレジオネラが MUC5AC 産生を誘導している可能性も考えられた。今後更に細胞内シグナル伝達経路の MUC5AC 発現への関わりを調べるために、転写因子レベル (NF $\kappa$ B), MAP キナーゼレベルでそれぞれ NF $\kappa$ B 転写因子活性測定キット、Western blot 法で解析を進めて報告する。

#### O-011. HTLVI 抗体陽性患者におけるニューモシスチス肺炎の検討

琉球大学医学部感染症態制御学講座<sup>1)</sup>, 沖縄県立中部病院呼吸器内科<sup>2)</sup>

山城 信<sup>1)</sup> 仲村 秀太<sup>1)</sup> 健山 正男<sup>1)</sup>  
比嘉 太<sup>1)</sup> 藤田 次郎<sup>1)</sup> 玉城 仁<sup>2)</sup>

**【目的】** ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*: 以下 PCP) は主要な日和見感染症の一つであり、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) や悪性疾患、臓器移植患者の増加に伴い臨床医が遭遇する機会が増している。沖縄は Human T-Lymphotropic Virus-I (以下 HTLVI) の高浸淫地域であり、HTLVI 抗体陽性患者は沖縄における PCP の基礎疾患として重要である。今回の検討では沖縄における PCP の基礎疾患を調査し、HTLVI 抗体陽性患者におけるニューモシスチス肺炎の臨床像を解明する。

**【方法】** 沖縄県立中部病院において 1984 年 1 月より 2007 年 12 月までに細胞診、または病理像にて *Pneumocystis jirovecii* を確認しえた 40 症例を対象とし、症例対象研究を行った。母集団を HIV 群、HTLVI 抗体陽性群、その他の群に分類した。HTLVI 抗体陽性群に関しては免疫抑制薬投与の有無によりさらに解析を行った。解析項目は初発症状から診断までの時間、挿管率、死亡率とした。

**【結果】** 初発症状から診断までの時間は HIV 群で 200 日、その他の群で 4.1 日、免疫抑制薬投与の無い HTLVI 抗体陽性群では 40.1 日であった。挿管率はそれぞれの群で 0% (0/3 例), 64% (11/17 例, DNR2 例は除外), 0% (0/7 例) であり、死亡率は 0% (0/3 例), 42.1% (8/19 例), 14.2% (1/7 例) であった。

**【結語】** PCP は臨床的に HIV, non HIV 群に類別され、HIV 群では「緩徐に発症、症状が軽度、予後が良い」の

に対し、non HIV 群は「急激な発症、重篤な症状、予後不良」とされている。今回の検討では免疫抑制薬投与歴のない HTLVI 抗体陽性患者に発症する PCP は HIV PCP に近い臨床像を呈することが示唆され、HTLVI 高浸淫地域では新たな PCP の一群として認識する必要がある。

(非学会員共同研究者: 喜舎場朝雄)

#### O-012. 非 HIV 患者に発症したニューモシスチス肺炎 48 例の臨床背景

京都大学医学部附属病院感染制御部<sup>1)</sup>, 名古屋大学医学部呼吸器内科学<sup>2)</sup>

松村 康史<sup>1)</sup> 進藤有一郎<sup>2)</sup> 白野 倫徳<sup>1)</sup>  
松島 晶<sup>1)</sup> 長尾 美紀<sup>1)</sup> 齊藤 崇<sup>1)</sup>  
伊藤 穰<sup>1)</sup> 高倉 俊二<sup>1)</sup> 飯沼 由嗣<sup>1)</sup>  
長谷川好規<sup>2)</sup> 一山 智<sup>1)</sup>

**【背景】** ニューモシスチス肺炎 (PCP) は近年、臓器移植や膠原病に対する免疫抑制剤・生物学的製剤投与や腫瘍化学療法の増加に伴い、非 HIV 患者における重要性が増している。

**【方法】** 2005 年 1 月から 2009 年 3 月までに京都大学または名古屋大学病院に入院した患者のうち、以下 3 項目全てを満たす症例を PCP とし背景因子を検討した。(1) 胸部 X 線または CT にて新たな間質性陰影が出現 (2) 気道検体のグロコット染色または PCR 陽性 (3) PCP に対する治療を行った。また、ST 耐性に関連する DHPS 遺伝子変異の RFLP 解析を行った。

**【結果】** PCP 患者は 48 例で、年齢 19~82 (中央値 63) 歳、男:女=29:19。PCR は全例に実施され BAL/喀痰/うがい液:27/19/2 例で全例陽性、グロコット染色は BAL6/25 例、喀痰 1/10 例で陽性。基礎疾患 (重複あり) は炎症性疾患 31 例 (65%)、固形腫瘍 10 例 (21%)、造血器悪性腫瘍 6 例、臓器移植後 4 例、その他 2 例。ステロイド投与 40 例 (開始 1 カ月未満 4 例、プレドニゾは抗癌剤が投与されていた。1 例のみ ST 合剤予防開始 2 週間後に発症したが、残り 47 例ロン換算 10mg/日以下 15 例)、免疫抑制剤 26 例 (生物学的製剤 3 例)、何れの投与もない 3 例は予防投薬なし。治療開始時の好中球  $\leq 500/\mu\text{L}$ : 0 例、リンパ球  $\leq 500/\mu\text{L}$ : 18 例、LDH 基準値以上: 43 例 (91%)、CRP  $> 1\text{mg/dL}$ : 40 例 (83%)、 $\beta$ -D グルカン ( $\beta$ -グルカンテストワコー: 和光純薬)  $> 11\text{pg/mL}$ : 40 例 (83%)。治療は ST 合剤が 46 例 (14 例は副作用のためペンタミジンへ変更)、ペンタミジンが 2 例。30 日死亡率は 19% だったが、呼吸器管理が行われた 12 例中 7 例 (58%) が死亡した。DHPS 変異は検査し得た 21 例中には認めなかった。

**【考察】** グロコット染色陽性者が少なかったのは、非 HIV 患者では少ない菌量で発症するためと推察された。免疫抑制剤や抗癌剤投与を受けている患者に、胸部異常影や低酸素が見られた場合には、投与期間や量に関わらず考慮する必要がある。 $\beta$ -D グルカンは補助診断として有用と考えられた。DHPS 変異がなかったことは ST 予防投薬が 1 例のみであったことと関連すると考えられた。

### O-013. 当院における腎移植後 *Pneumocystis jirovecii* 肺炎 (PCP) について

東京女子医科大学感染症科

相野田祐介, 平井 由児, 戸塚 恭一

【背景】一般的に移植などでの細胞性免疫抑制下での PCP の発症は HIV 感染症に伴う PCP と比べて予後不良の傾向がある。この一因として、診断の難しさや喀痰中の *P. jirovecii* の polymerase chain reaction (PCR) 検査に日数を要することによる治療の遅れ、特に腎移植後などでは腎機能障害を懸念して ST 合剤の投与が遅れてしまう傾向なども考えられる。今回、診断の補助として、喀痰中の PCP の蛍光染色法の有用性や、予防の重要性について検討した。

【方法】当院で蛍光抗体染色法を開始した 2008 年 3 月より現在 (2008 年 11 月現在) までの、腎移植後 PCP 症例について喀痰中蛍光染色、喀痰 *P. jirovecii* PCR、予防の有無の他、血清中の  $\beta$ -D グルカンや LDH などその他の検査所見などを比較して検討した。

【結果】対象となった症例は 9 例 (男性 5 名, 女性 4 名) で発症時年齢の中央値は 50 歳 (20~63) であり、腎移植後 PCP 発症までの期間は中央値で 87 カ月 (6~255) であった。いずれも ST 合剤の予防内服は未施行もしくは移植後 4 カ月までで中止となっていた。入院時の検査所見では、喀痰中の *P. jirovecii*-PCR は全例陽性であり、喀痰中の *P. jirovecii* 蛍光染色は 4 例で陽性であった。その他の検査所見としては、 $\beta$ -D グルカンの中央値は 221.8pg/mL (27.5~779.8) であり、LDH (当院での基準値: 240IU/L) の中央値は 305IU/L (156~495) であった。また、死亡例は 2 例であり、その他はいずれも PCP を治癒しえた。治療は ST 合剤で治療を完遂できたものは 1 例であり、他は ST 合剤にてアレルギーなど医学的に何らかの継続困難な事象が生じたため、ペンタミジン点滴静注への変更を余儀なくされた。これらの結果とともに、文献的考察を加えて報告する。

### O-014. 肺癌の治療経過中に *Pneumocystis jirovecii* DNA が陽性となった症例の検討

広島赤十字・原爆病院呼吸器科

梶原 俊毅, 新田 朋子, 三戸 晶子  
栗屋 浩一, 山崎 正弘, 有田 健一

広島赤十字・原爆病院にて 2005 年 1 月から 2007 年 12 月までに *Pneumocystis jirovecii* DNA が陽性となった 25 例のうち、肺癌を基礎疾患とする 10 例を対象として、その臨床背景、抗癌化学療法との投与、放射線療法、ステロイド投与の有無、血液検査所見について検討した。うち 6 例がステロイド剤投与中であり、4 例が化学療法中であった。転移性脳腫瘍、間質性肺炎がステロイド投与の原因となっていた。また、さまざまな抗癌剤が使用されており、特徴的な抗癌剤はなく、レジメン数もさまざまであった。sulfamethoxazole-trimethoprim (以下 ST) 合剤予防投与が行われている例はなかった。組織型、投与された抗癌剤、

レジメン数に特異性はなく、リンパ球数は  $686.8/\text{mm}^3$  で、特にステロイド非投与群では  $500.5/\text{mm}^3$  とリンパ球減少を認めた。LDH は 312.2IU/L、KL-6 は 890IU/L と上昇を認めていた。 $\beta$ -D-グルカンは陰性、もしくは低い場合が多かった。ステロイド投与、大量抗癌化学療法によるリンパ球減少、放射線療法が危険因子であった。悪性腫瘍に対する化学療法施行中に発症する例もあることを知っておく必要がある。また、ステロイド投与中は投与量に応じて予防投与を検討すべきと考える。また、 $\beta$ -D-グルカンの上昇してこない例もあり、*P. jirovecii* の colonization も考慮し、慎重に診断すべきと考える。

### O-015. 悪性リンパ腫の治療関連肺病変の臨床的検討—日と見感染症と薬剤性肺炎—

NTT 西日本九州病院呼吸器内科<sup>1)</sup>, 同 血液免疫内科<sup>2)</sup>

彌永 和宏<sup>1)</sup> 鈴島 仁<sup>2)</sup>

血液悪性疾患の治療に伴う胸部異常陰影の出現は、1) 感染症による陰影 (細菌性, 真菌性, ウイルス性), 2) 間質性陰影 (薬剤性, その他), 3) 腫瘍性陰影, 4) 胸水や心原性の陰影など多岐にわたる。当院において 2004 年から 2008 年にかけて悪性リンパ腫で治療された 143 名 (平均年齢は 68.7 歳, 男性: 女性は 71 例: 72 例) のうち、治療開始後に肺に新たな陰影が出現した症例を解析した。治療内容は、リツキシマブを含む治療を行った例は 112 例 (R-CHOP 療法が最も多く 82 例), 放射線療法を単独あるいは併用した例が 13 例, 末梢血幹細胞移植施行は 14 例であった。143 名のうち、CT 画像にて治療関連肺病変を確認した症例は 63 例 (44.0%) で、延べ 73 イベントであった。肺病変の内訳は (総イベント中)、感染に伴うものが 39.7%, 間質性肺炎が 34.2% (うち 84% が薬剤性), 腫瘍によるものが 15.1%, 心原性胸水が 9.6% であった。感染症の起炎菌としては、細菌性のものが主であり真菌やウイルス感染は低頻度であった。近年の悪性リンパ腫の治療では、化学療法による好中球減少に加えリツキシマブの使用による遷延性の高度な低ガンマグロブリン血症が顕著であり、感染症とくに細菌感染症のリスクが高くなったものと考えられた。また、多種の薬剤が同時使用されるなか、G-CSF, リツキシマブによると考えられる薬剤性肺炎が高頻度にみられ、感染症との鑑別も含め注意が必要であると考えられた。

(非学会員共同研究者: 松岡多香子, 吉田知栄子, 釘宮倫子, 下村泰三)

### O-016. 潜在性病原菌の上咽頭定着と耐性化はどのように進むのか—佐渡島出生コホート研究—

佐渡総合病院小児科

大塚 岳人, 松井 亨, 岡崎 実

【背景】以前われわれは、3 歳までの耐性菌保菌の危険因子として、1. 抗菌薬処方回数が多い, 2. 兄弟がいる, 3. 集団保育の開始が早い, の 3 項目を挙げた。しかし耐性菌定着とその後の経時的変化についての報告は少ない。

【目的】前方視的研究を計画し、乳児期の上咽頭細菌叢獲得とその耐性化を評価する。とくに潜在性病原菌（インフルエンザ桿菌、肺炎球菌）について解析を行う。さらに危険因子への対応を含めた包括的な耐性菌対策を検討する。

【方法】対象には佐渡島出生コホート（2008年に出生した全470人）を用いた。定期健診時（3～4、6～7、9～10カ月）に上咽頭培養検査を行い常在菌叢の変化を見た。また、抗菌薬投与の実際や家庭・保育環境などを含め耐性菌保菌との関連を検討した。

【結果・考察】同意を得られなかった15人と里帰り出産115人を除く340人を追跡した。追跡期間は最長15カ月でこの間の集団保育参加者は少なかった。約20%の児から耐性菌が分離され、その9割以上に兄弟がいた。以上から乳児期の耐性菌伝播は兄弟が主要経路であることが示唆された。抗菌薬適正使用は耐性菌対策の根幹を成すが、いったん浸淫してしまった耐性菌を減少させる効果は充分とは言えない。直接的な介入を行う際は、伝播を未然に防ぐため耐性菌保菌者（特に兄弟、集団保育所）への対応が鍵となる。今後は具体的な方策を確立するとともに、細菌ワクチン導入を見据え潜在性病原菌の血清型の判定を進める。

（非学会員共同研究者：佐渡総合病院小児科；楡井淳、大野武、佐渡市立両津病院小児科；岩谷淳）

#### O-017. Multiplex-PCRを用いた本邦の小児急性呼吸器感染症におけるウイルス感染症の検討

長崎大学医学部熱帯医学研究所臨床医学分野・長崎大学医学部歯学部附属病院感染症内科（熱研内科）<sup>1)</sup>、長崎市民病院小児科<sup>2)</sup>、長崎大学医学部歯学部附属病院小児科<sup>3)</sup>

原田 義高<sup>1)</sup> 森本浩之輔<sup>1)</sup> 冨増 邦夫<sup>2)</sup>  
森内 浩幸<sup>3)</sup> 有吉 紅也<sup>1)</sup>

急性呼吸器感染症は年齢、性別問わず、最も頻度の高い感染症である。特に発展途上国での小児では死亡原因の第一位であり、毎年160～180万人の小児が急性呼吸器感染症によって死亡していると推察されておりその病態解明が急務である。小児ウイルス性気道感染症は本邦では多くが自然軽快する。一方で肺炎や細気管支炎を続発し重症化する症例もみられるが、その詳細な罹患率や病態は知られていない。

【方法】長崎市民病院小児科において2008年2月26日より10月30日までの8カ月間、毎週木曜日に同意が得られた外来及び入院の急性呼吸器感染症患者から、また、長崎大学医学部歯学部附属病院小児科においても外来及び入院患者に対して2008年6月より10月までの3カ月間鼻咽頭ぬぐい液を採取し、独自に開発したMultiplex PCRにて、13種のウイルス（インフルエンザA、B、RSV、ヒトメタニューモウイルス（hMPV）、パラインフルエンザウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス（OC-43、229E）、アデノウイルス、ヒトボカウイルス（hBoV））の感染頻度を調べた。

【結果】研究期間中100検体（外来患者27検体、入院患者

73検体）、長崎大学病院小児科から30検体が得られた。本PCR法によるウイルス陽性率は外来患者で40.7%（11/27）、入院患者で50.8%（37/73）であった。頻度としてはライノウイルスが50%と最も多く、次いでRSVが12%であった。RSVは10月以降増加する傾向にあった。入院患者においてhBoVも2検体に検出された。長崎大学病院小児科では63.3%（19/30）でウイルスが陽性となり、頻度別にライノウイルス70%、パラインフルエンザ3：20%、RSウイルス：10%が認められた。

（非学会員共同研究者：吉田 レイミント<sup>1)</sup>）

#### O-018. 臨床検体における16SrRNA遺伝子解析と培養検査との比較検証—気管内挿管患者における気管支洗浄液について—

産業医科大学医学部呼吸器病学<sup>1)</sup>、同 微生物学<sup>2)</sup>、産業医科大学病院臨床検査・輸血部<sup>3)</sup>

川波 敏則<sup>1)2)</sup> 福田 和正<sup>2)</sup> 矢寺 和博<sup>3)</sup>  
本田 雅久<sup>3)</sup> 谷口 初美<sup>2)</sup> 城戸 優光<sup>1)</sup>

【背景・目的】人工呼吸管理を要する細菌性肺炎は重篤で死亡率も高い。現在、本疾患の40%以上の症例で起炎菌が同定困難であり、適正な抗菌薬治療や耐性化誘導の防止の観点から原因菌の把握は重要である。本学会では、重症肺炎患者の気管支洗浄液について、クローンライブラリー法（16SrRNA遺伝子配列決定）による細菌叢解析を行い、グラム染色、培養結果との整合性を検討した。

【対象・方法】当院に入院中の人工呼吸管理中の肺炎患者の気管支洗浄液20検体を用いた。クローンライブラリー法は以下の方法で実施した。蛍光染色法で全菌数を計測した。気管支洗浄液をSDS及びビーズ法により溶菌処理しDNAを抽出した。溶菌後、再度蛍光染色を行い、溶菌率を算出した。抽出したDNAを鋳型にuniversal primerを用いて16S rRNA遺伝子の部分断片（約580bp）をPCR法で増幅した。このPCR産物のクローンライブラリーを作製し、無作為に96クローンを選択して、各々の塩基配列を決定した。各塩基配列に対して、BLAST検索を用いて基準株と相同性検索を行った。培養検査は当院細菌検査室で通常の検査法で行った。

【結果】全20例のうち、培養法では7例で有意な起炎菌は認められなかったが、遺伝子解析法では全例解析可能であった。培養困難であった7例は、遺伝子解析法では、Prevotella属2例、Staphylococcus aureus 1例、Haemophilus influenzae 1例、Legionella pneumophila 1例、Streptococcus mitis 1例、未知菌種1例が検出された。また、培養陽性例13例のうち3例は細菌叢解析と一致せず、2例は培養法で検出された菌種に加え、他菌種も優占していた。培養法と遺伝子検査法が一致したのは20例中8例であった。

【考察】細菌叢解析法は検体中に存在する菌種およびその割合が判明するため、混合感染や培養法で同定困難な場合でも起炎菌が推定できた。起炎菌検索において各菌種の比率を求めるという概念は、既存の検索方法ではなく、新たな

な検査手段の一つになると考えられた。

#### O-019. 成人市中肺炎診療における血清CRP値測定の有用性

昭和大学医学部臨床感染症学<sup>1)</sup>, 川崎医科大学呼吸器内科学教室<sup>2)</sup>

小司 久志<sup>1)</sup> 吉田耕一郎<sup>1)</sup>

宮下 修行<sup>2)</sup> 二木 芳人<sup>1)</sup>

【目的】米国では感染症診療において血清CRP値の測定は疑問視されており、臨床現場では一般的に行われていないようである。また日本呼吸器学会の「成人市中肺炎診療ガイドライン」でも肺炎重症度と血清CRP値は相関しないとされている。血清CRP値は疾患特異性に乏しく、感染症以外の疾患でも高値を示す。日常診療においては臨床症状や末梢血白血球数に比べ、その推移に時間的なずれが認められることも多い。しかし本邦の臨床現場では肺炎診療の際には診断や治療効果の目安のひとつとして広く血清CRP値が測定されてきた。今回我々は市中肺炎診療において血清CRP値測定の有用性、臨床的意義について検討した。

【方法】入院を必要とした16歳以上の市中肺炎患者を対象に後ろ向き調査を行った。入院時の肺炎重症度と血清CRP値の関係や肺炎発症から血清CRP値測定までの日数によってどのように数値が変化するかを経時的評価した。

【結果・考察】肺炎重症度と血清CRP値は概ね良好な相関関係を認めた。肺炎発症の初期では血清CRP値が十分に上昇していない症例が多く、肺炎発症初期の重症度判定には従来の報告どおり不向きと思われる。しかし、発症後3日以上経過した症例では重症度評価の1つの指標になると考えられた。また治療の経過良好群と不良群に分け、血清CRP値の経過の差についても検討し報告予定である。

#### O-020. 入院乳幼児市中肺炎例におけるCRP値再検査の必要性、抗菌薬投与期間の検討

横浜南共済病院小児科

宮地裕美子, 成相 昭吉

【背景】小児呼吸器感染症診療ガイドラインの肺炎重症度分類においてCRP値による重症度の規定があるが、CRP値についてのその後の再検、抗菌薬投与期間の明確な基準は示されていない。当科では乳幼児市中肺炎に対して2006年4月より肺炎パス（パス）を適用しており、抗菌薬は臨床効果が有効であれば、3日間で投与終了としている。

【目的】入院乳幼児市中肺炎において、重症度の指標となるCRP値再検の必要性の有無と、抗菌薬の投与期間について検討した。

【対象】2006年4月以降、乳幼児市中肺炎例に対し当科で作成・改訂・運用した初版・改訂2版・改訂3版パスを適用した症例（それぞれの有用性の検討期間は初版：2006年4月～7月、改訂2版：2006年10月～2007年2月、改訂3版：2007年10月～2008年3月）及び2008年4月～10月に改訂3版を適用した症例のうち、CRPが10mg/dL≤の症例を対象にした。

【方法】年齢、入院病日、選択抗菌薬、有熱期間、補液期間、入院期間、入院日のCRP値、3日間の抗菌薬投与終了日のCRP値、1カ月以内の肺炎の再発の有無について調べた。

【結果】対象例は26例で平均年齢は2.0歳、3歳未満が17例（65%）であった。平均CRP値は16.7mg/dL、CRP値15mg/dL以上は11例（42%）であった。選択抗菌薬はSBT/ABPC単独投与が20例（77%）、SBT/ABPC+CLDM併用投与が5例（19%）、CPR単独投与が1例であった。抗菌薬投与期間は26例（100%）全例3日間であり、投与終了日の平均CRP値は3.9mg/dLであった。退院後1カ月以内の再発例は2例（7.6%）であった。

【考察】当科での肺炎パスによる検討では、臨床効果が有効であれば抗菌薬投与期間は3日間限定として終了し、ほとんど再燃することがなかった。従って、臨床効果が有効であれば、抗菌薬投与は3日間でよく、CRP値再検査の必要もないと考えられた。これは耐性微生物の増加抑制の理念にも合致すると考えられた。

#### O-021. 細菌性肺炎患者の好中球におけるTREM-1遺伝子の重症度による発現変化

帝京大学医学部微生物学講座

祖母井庸之, 丹生 茂, 菊地たかね

越尾 修, 斧 康雄

【目的】本邦では、感染症のマーカーとして白血球数とその分画、CRPの定量が用いられているが、呼吸器感染症患者において血中タンパク質の一つであるTREM (Triggering receptor expressed on myeloid cells)-1が上昇することが近年報告されている。TREM-1は感染防御に重要な役割を果たす好中球の細胞膜上の受容体であることから、今回細菌性肺炎患者における好中球のTREM-1遺伝子発現を中心に定量解析した。

【材料・方法】細菌性肺炎12例（重症2例、中等症3例、軽症7例）と敗血症及び敗血症性ショック患者10例の計22症例について検討し、健常人と比較した。患者及び健常人の分離好中球（ $1 \times 10^7$  cells/mL）よりtotal RNAを抽出しcDNAに逆転写した後、TREM-1遺伝子についてreal-time PCRにて発現解析を行った。

【結果】肺炎患者のうち重症2例では、TREM-1の遺伝子発現量が健常人の0.1倍まで減少していた。肺炎中等症3例は、TREM-1の遺伝子発現量は丁度健常人の0.5倍に抑制されていた。肺炎軽症の7例では、TREM-1の遺伝子発現量の変動は健常人の0.7～2.1倍で平均1.1倍であった。敗血症及び敗血症性ショックの10例では、TREM-1の遺伝子発現量は平均で健常人の0.3倍まで減少していた。敗血症患者のうち3例の回復期におけるTREM-1遺伝子の発現量を検討したところ、平均値で健常人のおよそ0.8倍まで改善していた。

【結論・考察】肺炎や敗血症患者の血中にTREM-1のsoluble formが増加してくることが知られているが、今回の解析で好中球におけるTREM-1の遺伝子発現量自体は健

常人よりも減少していることが判明した。更に *TREM-1* の遺伝子発現量は、敗血症や呼吸器感染症の重症度に反して抑制されていたことから、感染症病態を反映する可能性が示唆された。

#### O-022. DPC (診断群包括評価) 下における市中肺炎入院コストの検討

倉敷中央病院呼吸器内科

石田 直, 橋本 徹, 有田真知子  
橋 洋正, 吉岡 弘鎮, 野山 麻紀  
林 秀俊, 山本 正樹, 横山 俊秀  
岩破 将博, 三枝 美香, 福山 一  
國政 啓, 西山 明宏, 生方 智

【目的】市中肺炎についてはガイドラインが制定され診療の標準化が図られているが、欧米に比して本邦での医療コストについての検討は少ない。当院でのDPC(診断群包括評価)下での市中肺炎の入院コストについて検討を行った。

【対象と方法】2004年10月にDPCが導入されてから3年間に当院呼吸器内科にて入院加療を行った成人市中肺炎患者423例について、DPCでの包括収入、出来高ベースでの収入、抗菌薬関連費用を算定し、各種因子による分類を行い検討した。

【結果】米国胸部学会(ATIS)の基準による重症例を除いた症例の平均在院日数は $12.0 \pm 14.0$ 日であり、DPC総収入、出来高総収入、抗菌薬費用の平均は、それぞれ458,402±622,998円、454,914±722,814円、46,168±75,340円であった。PSIやA-DROPで重症度が上がるほど費用増加が認められた。原因菌判明の有無については、肺炎球菌が迅速診断で検出された場合を除いて費用に差は認められなかった。パス使用例では有意な在院日数と費用の低下がみられた。DPC診断群では、副傷病なしの例において出来高費用がDPC費用を上回る例が多かった。

【考察】市中肺炎入院の費用に占める抗菌薬費用の割合は1割程度であり、総費用は在院日数に依存するところが大きい。医療コストを抑制するには、在院日数を削減することと、中等症までの症例では外来での治療を考慮することも必要であると思われる。原因菌の判明による抗菌薬関連費のコストダウンは、迅速診断がなされないと期待しがたい。パス使用は効率的な診療に有用でありコストダウンに寄与するものと思われるが、副傷病のない症例においては、DPCで赤字になることもあるので注意が必要である。

#### O-023. 我が国における百日咳菌感染症の疫学

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

山口 統彦

【目的】日本国における思春期・成人の百日咳菌凝集素価を調べ、百日咳の流行状況を推測した。

【方法】1,107人の咳患者群について凝集素価を調べ、咳のない患者群276人と比較した。凝集素価と抗百日咳菌毒素抗体との相関についても調べた。凝集素価がペア血清の測定により変動する割合も調べた。

【結果】咳患者群では咳のない患者群と比べて有意に凝集素価が上昇していた。咳のない患者群の凝集素価の分布から、凝集素価のcut off値を640倍とすると特異度95%であった。東浜株凝集素価の上昇例において抗百日咳菌毒素抗体は100単位以上の症例はほとんどなかった。山口株凝集素価320倍以上の症例の6割は抗百日咳菌毒素抗体100単位以上であり、抗百日咳菌毒素抗体100単位以上の6割は山口株凝集素価320倍以上であった。ペア血清を用いた凝集素価の変動による診断方法は極めて感度が悪く実用的ではなかった。

【考察】我が国の思春期・成人の咳症状の原因疾患の一部に百日咳が関与していることは確実であると思われる。その診断は凝集素価しか利用できない場合には単一血清による山口株320倍以上をcut offとすることが妥当と考えられ、4割程度の偽陽性・偽陰性のリスクを承知しなければならない。

#### O-024. 咳嗽成人患者を対象とした百日咳保菌率調査

国立感染症研究所細菌第二部<sup>1)</sup>、名古屋市立大学大学院医学研究科<sup>2)</sup>、聖マリアンナ医科大学小児科<sup>3)</sup>、東京大学保健センター<sup>4)</sup>、国立感染症研究所感染症情報センター<sup>5)</sup>、国立病院機構福岡病院小児科<sup>6)</sup>

蒲地 一成<sup>1)</sup> 豊泉 裕美<sup>1)</sup> 中村 敦<sup>2)</sup>  
中島 夏樹<sup>3)</sup> 石川 隆<sup>4)</sup> 多屋 馨子<sup>5)</sup>  
荒川 宜親<sup>1)</sup> 岡部 信彦<sup>5)</sup> 岡田 賢司<sup>6)</sup>

【目的】百日咳はワクチン予防可能疾患の一つであり、先進国では青年・成人層の感染が新たな問題となっている。わが国では2002年以降成人患者の急増が認められているが、その多くは臨床診断と血清診断により報告されている。一般に成人患者の診断は困難とされ、遺伝子検査による病原体診断の実施が望まれている。本調査研究ではわが国のワクチン接種プログラムの再評価を目的に、咳嗽を主訴とする成人患者に対し遺伝子診断を実施し、百日咳の保菌率を調査した。

【方法】調査対象は咳嗽(急性・遷延性、原則14日以上)を主訴とする成人患者とし、国内の4医療施設(A~D)において検体採取を行った。採取された患者検体(鼻腔スワブ)は国立感染症研究所・細菌第二部においてDNA精製を行った後、百日咳LAMP検査に供試した。

【成績】成人患者のLAMP陽性率は28.8%(77名/267名)を示し、その内訳は施設Aが31.6%(61/193)、Bが15.4%(4/26)、Cが33.3%(3/9)、Dが23.1%(9/39)であった(2008年12月調査終了)。施設Aにおける小児のLAMP陽性率は32.4%(122/377)であり、成人患者とほぼ同様な値を示した。また施設Aでは検体数、陽性数ともに4~7月が多く、百日咳の流行時期と一致した。

【考察】急性・遷延性咳嗽の成人患者は高いLAMP陽性率を示し、小児と同様に成人も保菌者となることが再確認された。また成人と小児の流行時期が一致したことから、「大人から子供」への感染が高頻度に起きている可能性が指摘

された。乳幼児への百日咳感染を防止するためには、他の先進国と同様にワクチン接種プログラムの見直しが必要と考える。

[本調査研究は厚生科研究費「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究、研究代表者：岡部信彦」により実施した。]

(非学会員共同研究者：師岡津代子，韓賢子)

#### O-025. 東京都における百日咳菌検出状況と疫学的検討

東京都健康安全研究センター微生物部

奥野 ルミ，内谷 友美，遠藤美代子  
貞升 健志，矢野 一好

【目的】百日咳は、ワクチンの接種によって、近年までは未接種小児を除いてほとんど発症がなかった。しかし、最近になって百日咳の流行が全国各地にみられ、そのおよそ半数は成人の発症と言われている。百日咳の診断は、百日咳菌の分離が必要であるが、典型的な咳症状が出てからでは菌の分離が困難とされており、医療機関では主に抗体検査による診断が行われている。しかしながら、成人では特に判定が困難であり、遺伝子検査による百日咳菌の検出が行われるようになった。都内で発生した百日咳疑い患者の鼻腔拭い液から菌の分離及び遺伝子検出を実施し、その検出状況と分離菌の疫学解析を行ったので報告する。

【対象及び方法】対象は、2005年8月から2008年7月までに東京都内の医療機関及び大学で百日咳疑いとされた患者の鼻腔拭い液等233件である。百日咳菌の検出は、鼻腔拭い液の一部を分離培地に塗布して菌の培養を行い、残りをDNA抽出に供し、百日咳毒素遺伝子の検出を行った。遺伝子が検出された検体についてはMLSTによる解析を行い、分離された菌株については、薬剤感受性試験およびPFGE、MLSTによる遺伝子解析を実施した。

【結果と考察】百日咳菌が分離されたのは233件中10件のみであった。分離された10株をMLSTによる解析した結果、MLST-1型が7株、2型が1株、4型が2株であった。PFGEによる解析では、MLST-1型の7株は3パターンに分類された。同じ大学内の患者から検出された2株は、MLST-1型でPFGEパターンも一致していたが、遺伝子のみ検出された1検体はMLST-2型であったことから、同一大学内で複数の百日咳菌の流行があったと考えられた。また、治療薬として用いられるマクロライド系薬剤であるエリスロマイシンに対する耐性株は認められなかった。

(非学会員共同研究者：保坂三継)

#### O-026. 2000年から2008年に分離された百日咳菌とパラ百日咳菌について

(株式会社)江東微生物研究所<sup>1)</sup>，順天堂大学大学院感染制御科学<sup>2)</sup>

大塚 正之<sup>1)2)</sup> 菊池 賢<sup>2)</sup> 平松 啓一<sup>2)</sup>

【目的】近年、ワクチン普及にもかかわらず、百日咳の散発発生が見られ、成人百日咳の流行も感染源として大きな問題となっている。百日咳の臨床疫学解析には分離菌株を

用いた解析が不可欠である。我々は2000年から2008年までに分離された百日咳菌・パラ百日咳菌株について、疫学解析を行った。

【対象および方法】対象は2000年1月から2008年12月に分離された百日咳菌170株・パラ百日咳菌4株とした。培養陽性となった患者の臨床背景、感染経路についても併せて調査した。薬剤感受性はerythromycin, clarithromycin, cefditoren, tetracycline, nalidixic acid, ciprofloxacin, sulfamethoxazole-trimethoprim についてEtestによるMICを測定した。キノロン耐性菌については*gyrA*, *parC*のQRDRの塩基配列を解析し変異の有無を検索した。

【結果と考察】百日咳菌検出患者の男女比は78:67、年齢分布は0~1歳が58%と半数以上を占めた。検査所見は百日咳特有のものであった。感染経路が明らかな患者は19名で内18名は家族内感染であった。erythromycin耐性菌は検出されず、通常使用される抗菌薬には良好な感受性を示した。nalidixic acid耐性菌(MIC>256μg/mL)が8株見つかり、QRDR遺伝子解析の結果、全て*gyrA*の87番目の変異が確認された。近年、マクロライド耐性百日咳菌の報告が相次いでおり、fluroquinolone系薬剤は成人百日咳の治療薬としての有用性が期待されている。しかし*gyrA*変異株に更に*parC*変異が起こることでfluroquinolone耐性が早期に出現するおそれもあり、百日咳菌の感受性動向については今後も注視する必要があると思われる。パラ百日咳菌は分離症例数が少なかったが、治療薬であるマクロライド系薬剤には良好な感受性を示した。

#### O-027. 急性胆管炎の細菌疫学からみたempiric therapyの検討—市中感染胆管炎と医療施設関連胆管炎の比較—

亀田総合病院総合診療・感染症科<sup>1)</sup>，同 臨床検査部<sup>2)</sup>

大路 剛<sup>1)</sup> 山本 舜悟<sup>1)</sup> 井本 一也<sup>1)</sup>  
稲角 麻衣<sup>1)</sup> 古村 絵理<sup>2)</sup> 小杉 伸弘<sup>2)</sup>  
大塚 喜人<sup>2)</sup> 細川 直登<sup>1)2)</sup>

【目的】急性胆管炎の治療の基本は胆道ドレナージと抗菌薬投与である。肺炎においては市中肺炎と医療関連肺炎では原因菌が異なり、empiric therapyにおける抗菌薬の推奨も異なる。同じ論理が急性胆管炎にも適応できるか検討した。

【方法】亀田総合病院に2005年4月から2008年3月までの36カ月間に急性胆管炎で菌血症を来した症例について後ろ向きに検討した。急性胆管炎は、1、発熱または感染による低体温、2、閉塞性黄疸または画像上胆道の閉塞が示唆されたものと定義した。医療関連急性胆管炎(HAC)は、1、入院後3日以上発症、2、ナーシングホーム居住中、3、発症前30日以内の抗菌薬投与歴、化学療法の施行歴、4、発症前90日以内の2日以上急性期病院の入院歴、5、人工透析中の患者、6、胆道ステントが留置されている症例と定義した。市中胆管炎(CAC)はこれ以外の症例

と定義した。

【結果】菌血症をきたした急性胆管炎 119 例の中で CAC は 53 例、HAC は 66 例であった。原因菌の上位は *Escherichia coli* 56 例 (CAC 38 例, HAC 18 例), *Klebsiella* 属 41 例 (CAC 9 例, HAC 32 例), *Enterococcus* 属 17 例 (CAC 5 例, HAC 12 例) の 3 菌種であった。また、複数菌検出症例は 22 症例 (CAC 7 例, HAC 15 例) であった。アンピシリン・スルバクタムで治療不可能な原因菌の症例は CAC で 1 症例 (2%), HAC で 26 症例 (39%) であり HAC においては有為にアンピシリン耐性の原因菌が多かった ( $P=3.10480675183244e-07$ )。

【考察】HAC は CAC に比し有為に原因菌の耐性傾向が認められた。また、CAC ではアンピシリン・スルバクタムによる empiric therapy が十分であると考えられた。1 施設のみでの研究である事がこの研究の弱点ではある。

#### O-028. 市中発症における化膿性胆管炎の起炎菌解析と抗菌薬治療戦略

総合病院国保旭中央病院内科

岸川 孝弘, 小林 千顕

蔵本 浩一, 中村 朗

【背景】化膿性胆管炎は敗血症を呈する重篤な感染症であり、当院では早急な胆道ドレナージを行い市中発症ではセフトラゾール (CMZ) による抗菌薬治療を第 1 選択としている。これらの治療方針を検証するため、胆管炎の原因、入院期間、予後、胆汁・血液培養の起炎菌・感受性に関する検討を行った。

【方法】2008 年 1 月～9 月に診断基準に合致、あるいは臨床的に化膿性胆管炎と診断された 155 例を後ろ向きに検討した。

【結果】平均年齢は 76.7 歳、男性 54.6% であった。閉塞機転としては胆管結石 70 例、胆管ドレナージチューブ閉塞 52 例、悪性腫瘍による閉塞が 17 例。解熱までの日数、入院期間の中央値はそれぞれ 1, 12 日であった。胆管炎増悪による死亡例は末期癌に伴う 3 例のみであった。胆汁培養は 155 例中 103 例で採取され、全例で菌が検出された。血液培養は 155 例中 148 例で採取され、62 例 (41.9%) が陽性であった。発症時に悪寒戦慄を伴った 27 例では 18 例 (66.7%) と高率に菌血症を認めた。菌の内訳は血液培養、胆汁培養共に、*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus* が上位を占めた。過去の胆管炎治療未施行群と施行群に分類すると、後者で *Enterococcus*, 嫌気性菌の割合が増加した (11.5→21.8%, 3.84→8.45%)。また、*E. coli*, *Klebsiella* の耐性化、*Enterobacter*, *Citrobacter*, 緑膿菌などの耐性菌の検出率が増加した (37.0→81.8%)。

【考察】当院では原則 2 日以内に胆道ドレナージを行っており、菌血症例でも入院後速やかに解熱を認めていた。市中発症では予後不良例はなく CMZ は妥当な抗菌薬選択と考えられた。一方、胆道治療歴のある群では 8 割に CMZ, ABPC/SBT 耐性化を認め local factor を配慮した抗菌薬選択が必要であった。

#### O-029. わが国の B 型急性・慢性肝炎患者における hepatitis B virus (HBV) genotype の分布

国立国際医療センター国府台病院肝炎・免疫センター<sup>1)</sup>, 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子情報医学<sup>2)</sup>, 同 消化器・代謝内科学<sup>3)</sup>

溝上 雅史<sup>1)</sup> 松浦健太郎<sup>2)3)</sup> 田中 靖人<sup>2)</sup>

【背景】HBV の遺伝子型 (genotype) は A から H 型までに分類され、genotype により臨床像が異なることが数多く報告され、遺伝子型分類の有用性が明らかにされている。我々は、本邦の B 型慢性肝炎患者における genotype の分布について 2001 年に報告しており、genotype B (HBV/B), HBV/C が大部分を占め HBV/A は 1.7% と少数であった。近年、本邦において B 型急性肝炎は性行為により増加しており HBV/A の頻度が高いことが報告されている。また HBV/A は慢性化しやすいことも報告されており、HBV/A 感染が蔓延することが危惧されている。

【目的・方法】多施設共同研究により 1982～2005 年の B 型急性肝炎 485 例、2005～2006 年の B 型慢性肝炎 1,272 例の genotype 分布について検討した。さらに、慢性肝炎患者の HBV/A については、塩基配列を決定し系統解析を行った。

【成績】急性肝炎における検討では HBV/A, B, C がそれぞれ 19%, 12%, 68% であり、年代別に検討すると、1996 年以降 HBV/A の割合が増加していた。さらに都市部で HBV/A の割合が高い傾向がみられた。慢性肝炎における検討では、HBV/A, B, C がそれぞれ 3.5%, 14%, 82% であり、2001 年の報告と比べ HBV/A の割合が有意に増えていた。HBV/A の系統解析では、わが国の HBV/A 株は欧米、アジア株と混在し、一部日本独自のクラスターを形成した。

【結論】急性肝炎患者においては HBV/A の割合が高く、近年この傾向は顕著となっている。慢性肝炎患者においても HBV/A の割合が増加しており、急性肝炎患者の一部がキャリア化している可能性が示唆された。系統解析からは各国より HBV/A は流入し、わが国ですでに複数の株が存在していること、一部は水平感染により国内で蔓延していることが証明された。

#### O-030. B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤における経時的非侵襲的肝線維化評価

九州大学病院総合診療科 (感染環境医学)

小川 栄一, 古庄 憲浩, 豊田 一弘

古賀 恒久, 永樂 訓三, 迎 はる

谷合 啓明, 村田 昌之, 貝沼茂三郎

澤山 泰典, 林 純

【目的】ウイルス性慢性肝炎において、肝線維化評価は病態進行の把握および肝癌発症の予測に重要である。私共は本総会で、B 型・C 型慢性肝炎において非侵襲的肝線維化評価 FibroScan (FS) は、肝線維化と有意な正の相関を示し、C 型慢性肝炎では抗ウイルス治療による経時的な評価に有用であることを報告した。今回、B 型慢性肝炎の核

酸アナログ製剤による経時的な肝線維化についてFSを用いて検討した。

【方法】対象は2001年2月より2007年9月までに当科で核酸アナログ製剤（ラミブジン）を開始されたB型慢性肝炎38例（男性26例，女性12例，平均年齢51.2歳）で，2005年5月（FS導入時）より前向きにFS値を測定した。2005年5月以後に治療開始された15例（A群）は治療前後のFS値を，それ以前に治療を開始された23例（B群）は治療後のみでFS値の変化を検討した。

【成績】A群において，治療前平均FS値は $11.7 \pm 7.9$  kPaであった。治療開始1年後，2年後，3年後のFS値平均変化率（登録時との比較）は，それぞれ-10.4%，-22.5%，-34.2%で，FS値は核酸アナログ治療により著明に低下した。治療中にBreakthrough hepatitis (BTH)を起こした3例と起こさなかった12例の比較では，治療3年後の平均FS値変化率はそれぞれ-22.2%，-40.2%と有意差が認められた（ $p < 0.05$ ）。B群を含めた検討では，FS値平均変化率を年率で示すと，治療開始1年後-10.4%，2年後-12.8%，3年後-4.5%，4年後+2.3%，5年後+1.0%と，FS値は治療後3年まで低下したが，それ以降変化がなかった。全38例中12例（31.6%）で治療経過中にBTHを発症したが，アデフォビルの追加によりウイルス・生化学的改善が得られても，特にF3以上の高度線維化症例（8例）ではFS値の改善に乏しく，このうち3例が治療開始5年以内に肝細胞癌を発症した。

【結論】B型慢性肝炎におけるFSによる経時的肝線維化評価はその抗ウイルス治療効果をよく反映した。FS値でみた治療効果は開始3年で最も大きかったが，BTHを発症した場合のFS値改善率は低下することが示唆された。

#### O-031. ペグインターフェロン・リバビリン治療早期のHCVコア抗原量によるウイルス動態の有用性についての検討

新小倉病院内科

宮城 友豪，前田 基  
久保井 礼，野村 秀幸

【目的】1型高ウイルス量のC型慢性肝炎へは，ペグインターフェロン（PEG-IFN）とリバビリン（RBV）による併用治療が行われ治療効果も高い。今回我々は，HCVコア抗原量を用いたPEG-IFN/RBV治療早期のウイルス動態によるPEG-IFN/RBV治療効果予測の有用性について検討した。

【方法】2005年1月から2008年1月までにPEG-IFN/RBV治療を受けた高ウイルス量（100KIU/mL以上）のC型慢性肝炎96例（男性56例，女性40例）を対象とした。対象者の平均年齢は56.2歳であった。PEG-IFN $\alpha$ 2bとRBVの通常量を投与した。HCVコア抗原量は，治療直前，翌日（24時間後），1週後，2週後に測定し，HCV-RNAを4週後，8週後，12週後，24週後，治療終了時，治療終了6カ月後に測定した。HCVコア抗原量について，1週目の測定値を24時間後の測定値で除した係数をRe-

bound Index (RI) とした。

【成績】SVR，TR，NRのコア抗原量（前，24時間目，1週目，2週目）は，それぞれSVR(3.71, 2.48, 2.19, 1.48)，TR(3.82, 2.79, 2.83, 2.11)，NR(3.76, 3.21, 3.47, 3.09)であった。RVR，EVR，LVRはそれぞれRVR(3.74, 2.28, 1.74, 1.14)，EVR(3.74, 2.67, 2.62, 1.76)，LVR(3.78, 2.93, 3.08, 2.60)であった。SVR，TR，NRのRIは，それぞれ0.86, 1.02, 1.09であった。RVR，EVR，LVRはそれぞれ0.75, 0.99, 1.05であった。

【結語】HCVコア抗原量による治療早期のウイルス動態は，SVR，TR，NRで異なっていた。RVR，EVR，LVRも同様であった。特にRIは，SVRやRVRでは，1.0以下であり，NRが最も高かった。廉価で，測定が簡便なHCVコア抗原量はPEG-IFN/RBV治療早期のウイルス動態の観察には有用な検査であった。

#### O-032. mRNA分解酵素MazFをHCVの必須プロテアーゼによって活性化するC型肝炎遺伝子治療法の開発

タカラバイオ株式会社バイオ研究所<sup>1)</sup>，同 細胞・遺伝子治療センター<sup>2)</sup>

浅田起代蔵<sup>1)</sup> 峰野 純一<sup>2)</sup>

蝶野 英人<sup>2)</sup> 加藤郁之進<sup>1)</sup>

MazFは1本鎖RNA特異的エンドリボヌクレアーゼで，RNAのACA配列を特異的に認識し切断する。TAR配列を含むHIVLTRの下流にMazF遺伝子を繋ぐと，HIV複製時に初期発現するTatによってMazFは発現誘導される。我々は，このように遺伝子構築されたヒトT細胞株とHIV産生細胞とを共培養すると，HIVの複製が抑制され，HIV産生細胞が減少することを報告している（Chono et al. 2007年米国遺伝子治療学会）。これは，HIVの感染によってMazFが発現するようになったT細胞がHIVに対する耐性を獲得し，抗エイズ効果が得られることを示している。本研究では，C型肝炎においても，HCVの感染に応答してMazFを細胞内で発現させることによる治療法の開発を目指し，平常時は不活化されているTatが，HCVに必須のNS3プロテアーゼの作用によって活性化となり，HIVLTRからの転写が開始される系を構築した。まず，HCV polyproteinの切断配列を介して，Tatとヒト由来蛋白質が連結した融合蛋白質を細胞内で発現するためのレトロウイルスベクターを構築した。また，HIVLTRの下流に蛍光蛋白質遺伝子と，それに加えてNS3プロテアーゼ恒常的発現ユニットが組み込まれた2種の細胞を作製した。これらの細胞に上記レトロウイルスベクターで遺伝子導入し，融合蛋白質形成によるTatの不活化と，NS3プロテアーゼの作用で遊離したTatによるHIVLTR活性化度を測定した。その結果，HSA，BASP1，ラミニン $\alpha$ 1ペプチド断片をTatのN末側に融合させた場合にはTatは不活化されたが，これらをTatのC末側に融合させた場合には，不活化されなかった。また，HCV polyprotein 4カ所の切断配列のうち，ドメイン5A/5B間の配列に対してNS3プロテアーゼを作用させた場合に，遊離し

た Tat によって HIV LTR は最もよく活性化された。今後は HIV LTR の下流に MazF 遺伝子を連結し、本研究で得た Tat 融合蛋白質をコードする配列を組み込んだ細胞を用い、抗 HCV 効果を調べる予定である。

#### O-033. 感染性腸炎の動向—2008 年度調査成績—(感染性腸炎研究会 会長 大西健児)

名古屋市立東部医療センター東市民病院消化器内科

水野 芳樹

【目的】感染性腸炎研究会参加施設に 2008 年に入院した感染性腸炎患者の動向を調査する。

【方法】感染性腸炎研究会参加の都市立感染症指定医療機関(札幌市立札幌病院, 仙台市立病院, 千葉市立青葉病院, 東京都立豊島病院, 東京都立駒込病院, 東京都立墨東病院, 東京都立保健医療公社荏原病院, 川崎市立川崎病院, 横浜市立市民病院, 名古屋市立東部医療センター東市民病院, 京都市立病院, 大阪市立総合医療センター・感染症センター, 神戸市立医療センター中央市民病院, 広島市立舟入病院, 北九州市立医療センター, 福岡市立こども病院・感染症センター)へ, 2008 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までに入院した感染症腸炎症例全例を対象として原因微生物検出状況, 原因微生物ごとの臨床症状, 抗菌薬感受性, 推定感染国などをマークシート方式で国立感染症研究所・感染症情報センターに集計し, 解析する。

【結果】抄録作成の段階では集計中である。

#### O-034. 感染性胃腸炎における血液培養の位置づけ

大阪警察病院感染管理センター<sup>1)</sup>, 同 付属臨床検査センター微生物検査室<sup>2)</sup>, 同 臨床検査課微生物検査室<sup>3)</sup>, 同 臨床検査課微生物検査室<sup>4)</sup>

水谷 哲<sup>1)</sup> 寺地つね子<sup>1)</sup> 坂口 喜清<sup>1)</sup>

田中 直美<sup>2)</sup> 浦島 良江<sup>2)</sup> 赤木 征宏<sup>2)</sup>

福田 望美<sup>3)</sup> 澤 佳奈<sup>4)</sup>

【目的】感染性胃腸炎を疑う場合, 血培実施率は低い。便培より食中毒菌が検出された血培実施例の調査を行い血培の必要性を検討した。

【方法】期間: 05 年 7 月~08 年 10 月。対象: 分析 1, 便から食中毒菌検出例, サルモネラ 76, カンピロバクター 263, エロモナス 31, ビブリオ 10, 同日に血培実施例, サルモネラ 7, カンピロバクター 3, ビブリオ 0, エロモナス 0。分析 2, 血培から食中毒菌検出例, サルモネラ 1, カンピロバクター 2, エロモナス 0, ビブリオ 1, エルシニア 1。

【結果】分析 1, サルモネラ検出 6 が 8 歳未満, 全例 38℃ 以上で消化器症状あり, 血圧低下 1, 意識障害 1, WBC1 万以上 3, CRP10 以上 2。カンピロバクター検出 60 歳以上 2, 糖尿病 1, 全例 38℃ 以上, で意識障害, WBC1 万以上 1, CRP10 以上 3。分析 2, サルモネラ 62 歳, 熱傷, 消化器症状なし。カンピロバクター 60 歳以上 2, 38℃ 以上 2, 消化器症状なし 1, 癌化学療法中 1, 糖尿病 1, 意識障害 1, WBC1 万以上 1, CRP10 以上 2。ビブリオ, エル

シニア各 1 検出, 共に 60 歳以上, 肝硬変, 38℃ 以上, 消化器症状と意識障害なし, WBC1 万以下, CRP10 以下。

【考察】血培実施例ではサルモネラは小児に多くカンピロバクターは 60 歳以上が多かった。血培実施例の基礎疾患は肝硬変, 糖尿病, 化学療法中にみられ, 血圧低下や意識障害, WBC1 万以上, CRP10 以上の敗血症疑いに多かった。感染性胃腸炎症状が無くてもサルモネラ, カンピロバクター, ビブリオ, エルシニア各 1 は血培から分離されていた。

【まとめ】感染性胃腸炎を疑う場合で重症例, 肝硬変, 糖尿病, 化学療法中の基礎疾患, 幼児では菌血症を呈する場合があり血培を積極的に実施する必要がある。

#### O-035. 当院における海外渡航を契機とした腸管感染症 415 例の検討

横浜市立市民病院感染症内科

吉村 幸浩, 倉井 華子

相楽 裕子, 立川 夏夫

2005~2007 年に海外渡航を契機に当院を受診した患者 792 例(暴露前予防例を除く)のうち腸管感染症と診断された 415 例についてレトロスペクティブに研究を行った。推定感染地域別でみると, 絶対数ではアジアが 234 例と過半数を占め, 南アジア・中東 91 例, アフリカ 38 例と続いた。日本全国の推定患者数を推定渡航者数で割った値は, 中南米が  $2.4 \times 10^{-3}$  と最高であった。推定感染国別でみると, 多い方から順にインド 71 例, インドネシア 47 例, タイ 42 例, 中国 35 例となった。原因は *Campylobacter jejuni* が 51 例, 病原性大腸菌 29 例, 赤痢菌 18 例, 腸チフス・パラチフス 13 例, *Giardia lamblia* 9 例だった。これら上位 5 つの微生物による感染症において, *Giardia lamblia* は伝道, ボランティア, 研究, 親戚訪問を目的とした旅行者の割合が 67% と高く, 平均滞在日数が 174 日と長い傾向があった。国別の感染症では, インドへの渡航者の中では腸チフス・パラチフスの割合が 11% だった。インドネシアでは特定できない例が 83% を, タイでは非チフス性サルモネラ症が 7% をそれぞれ占め, 他国と比して多い傾向にあった。また中国では特定できない例が 74% と比較的多く, *C. jejuni* による感染が 6% と低い傾向にあった。中南米は, 渡航を契機に腸管感染症に罹患するリスクが最も高い地域であることが推察された。地域ごとに感染症の頻度が異なっており, 渡航の形態を吟味して疾患を鑑別し, 検査・治療をすすめるべきである。また原因として潰瘍性大腸炎(1 例)や薬剤性腸炎(2 例)などの非感染性とされる疾患もみられており, 注意が必要である。

#### O-036. 最近 4 年間における当院の海外渡航後入院患者の傾向

大阪市立総合医療センター感染症センター

片山智香子, 宇野 健司, 中村 匡宏

後藤 哲志, 塩見 正司

【目的】当科は大阪府下のみならず他府県からも紹介を受ける輸入感染症センター的な役割を果たしており主に三〜

五類感染症に属する輸入感染症の診断・治療・予防などを含めた海外渡航者の診療を行っている。今回、2005年1月から2008年11月において海外渡航後に何らかの症状を有し当科に入院した患者を調査し、その傾向を検討した。

**【対象と方法】** 対象は2005年40人・2006年35人・2007年30人・2008年25人の計130人で、これらの症例について疾患・渡航先・主症状・発症までの期間などを検討した。

**【結果】** 対象の平均年齢は33.8歳、男性80例・女性50例。疾患別では細菌性赤痢（4年間合計18例）・腸チフス（10例）・パラチフス（2例）・その他一般細菌感染（31例）・原虫感染（7例）による腸管感染症が最も多く、次いでデング熱（21例）・マラリア（15例）が多い。2007年4月の感染症法改正後、三類感染症の細菌性赤痢は著減しているが、腸チフス・パラチフスに関しては大きな変化は見られない。四類感染症の蚊媒介性疾患であるマラリアは全国の傾向とほぼ相関し年々減少しているがデング熱はやや増加傾向にある。さらに前者はアフリカ、後者は東南アジア・南アジア渡航者がほとんどである。入院時の主症状は発熱・下痢が多く、全体の7割以上を占めている。また、出国から発症までの期間は約5割が渡航後2週間以内に何らかの症状を発症しているが、6カ月以上の長期滞在後に発症する症例も2割程度あり、主に腸チフス・マラリアを発症している。全体の渡航先はインド・タイ・インドネシア・アフリカが多く、観光目的に渡航した者が半数以上である。

**【考察】** 発展途上国渡航後の入院患者は、その渡航先・発症までの期間などを検討することが診断・治療に有用であると考えられる。

#### O-037. 横浜市立市民病院における腸チフス・パラチフス症例のまとめ—2004～2008年の集計—

横浜市立市民病院感染症内科

倉井 華子, 吉村 幸浩

相楽 裕子, 立川 夏夫

**【概要】** 腸チフス・パラチフスは発熱を主訴とし、臓器症状を伴わないことも多く診断が遅れることもある。当院症例の渡航先、症状、潜伏期などをまとめどのような例でチフス・パラチフスを疑うべきか検討した。また近年ナリジクス酸耐性（NA 耐性）が急速に増加しており、治療についても検討を行った。

**【結果】** 2004年1月から2008年11月までの期間に当院で腸チフス・パラチフスと診断した症例は23例であった。腸チフス13例、パラチフス10例。下痢症状を認めたのは14例（60%）、比較的徐脈は11例（47%）、バラ疹は2例（8%）であった。検査値ではWBCの中央値は5,800（基準値内65%）、血小板の中央値16万（基準値内60%）、LDHの中央値467（基準値内5%）、CRPの中央値5.2（基準値内48%）であった。NA耐性が18例（78%）であった。渡航国はインドおよびインド周辺国（ネパール、バングラディッシュ）15例（NA耐性14例）、タイ・ラオス4例

（3例）、インドネシア2例（0例）、カンボジア1例（0例）、アジア周遊1例（1例）。NA感受性の5例はフルオロキノロン（FQ）単剤で治療している（再発なし）。NA耐性18例では、FQ単剤治療が2例（再発1例）、CTRXを加えた治療が10例（1例）、AZM単剤治療が5例（0例）、その他1例（0例）であった。再発例の治療はAZM+CTRXで行っている。当院受診前に抗菌薬を処方されている例が17例（73%）みられ、抗菌薬処方のない例ではNA耐性率50%であるのに比べ、FQ使用例では全例NA耐性であった。

**【まとめ】** チフスに特異的な症状、所見がそろわない症例が多く、診断には注意を要する必要がある。NA耐性は全体で78%であり、インド周辺国、タイ・ラオスでは基本的に耐性であった。NA耐性例の治療では、FQ、FQ+CTRX使用例に再発が見られ、AZM併用例では再発は見られなかった。受診前の抗菌薬処方がNA耐性率や潜伏期に影響を及ぼしている可能性が高い

#### O-038. 腸チフス・パラチフス患者についての臨床的検討—2007～2008年調査成績—

東京都立駒込病院感染症科<sup>1)</sup>、感染性腸炎研究会（会長：大西健児）<sup>2)</sup>

今村 顕史<sup>1)2)</sup>

**【目的】** 感染性腸炎研究会では参加研究機関のうち都市立感染症指定医療機関に入院した腸チフス・パラチフス患者の疫学的事項、臨床症状、検査成績、細菌学的事項、治療などについて調査し、本学会で毎年報告してきた。今回も2007～2008年の検査成績を報告する。

**【対象および方法】** 2007年1月から2008年12月までの2年間に都市立感染症指定医療機関（札幌市立札幌病院、仙台市立病院、千葉市立青葉病院、東京都立駒込病院、東京都立豊島病院、東京都保健医療公社荏原病院、東京都立墨東病院、川崎市立川崎病院、横浜市立市民病院、名古屋市立東市民病院、京都市立病院、大阪市立総合医療センター感染症センター、神戸市立中央市民病院、広島市立舟入病院、北九州市立医療センター、福岡市立こども病院感染症センター）に入院した腸チフス・パラチフス患者の全例について、調査票に記入された事項を集計し検討した。また、ファージ型別の判定は国立感染症研究所で行った。

**【結果】** すでに集計が終了している2007年では腸チフス10名（男性7名、女性3名）で、渡航歴のない国内発症例は2例であった。一方、パラチフスは4名（男性3名、女性1名）で、国内発症例はなかった。ナリジクス酸（NA）耐性でニューキノロン系の抗菌薬に低感受性の例が多くなっているため、再発・再燃例も増加してきている。このため、以前はニューキノロン系の抗菌薬による治療が中心であったが、セフトキサシムやセフトリアキソン、あるいはアジスロマイシンなどを選択せざるを得ない症例が増えていた。2008年については現在集計中であり、この結果も加えて、診断根拠、年齢、性別、推定感染国、臨床経過、合併症、治療、分離株の薬剤感受性などについて報告

する。

#### O-039. 都立駒込病院を受診した海外渡航者の検討

東京都立駒込病院感染症科

菅沼 明彦, 柳澤 如樹  
今村 顕史, 味澤 篤

【目的】近年、海外渡航者は増加傾向を示し、海外渡航者の診療機会が増加している。今回我々は、当院感染症科を受診した海外渡航者について検討を行ったので報告する。

【方法】2004年8月～2007年8月までの3年間に当科を受診した海外渡航者について、背景、受診時期、症状、実施検査、入院例、受診回数について、診療録を基に調査した。

【結果】症例は565例であり、性別は男性350例、女性215例であった。受診者数は、8～9月及び3～4月にピークを認めた。年齢は、20歳台が241例（43%）と最も多く、次いで30歳台177例（31%）であった。渡航先は、アジア405例（72%）、アフリカ102例（18%）が多く、国別ではインド89例、インドネシア68例、タイ59例、中国46例などが多かった。症状は下痢と発熱の頻度が高く、それぞれ333例（59%）、271例（48%）に認めた。診断は腸管感染症が最も多く、便培養328例120例、便原虫検査79例中9例が陽性例であった。このうち複数の細菌や原虫が証明された症例が27例あった。入院症例は、63例（11%）であり、原因として急性腸炎12例、マラリア10例、デング熱7例、腸チフス・パラチフス7例が多かった。

【考察】当科を受診した海外渡航者は、青年層が多く、渡航先としてアジアが多数を占めた。症状として、下痢、発熱を訴える者が多かった。特に腸管感染症の頻度が高く、重複感染例も稀ならず認められた。対して、入院患者では、発熱性疾患がその主な原因となっていた。

#### O-040. 内視鏡で行うCD関連下痢症の重症度評価

京都府立医科大学大学院消化器内科学<sup>1)</sup>、京都府立医科大学臨床検査部<sup>2)</sup>、岩手医科大学血液内科<sup>3)</sup>

森本 泰隆<sup>1)</sup> 野村 憲一<sup>3)</sup> 山田 幸司<sup>2)</sup>  
小森 敏明<sup>2)</sup> 藤田 直久<sup>2)</sup>

【背景】*Clostridium difficile* 関連下痢症（CDAD）は院内感染の原因菌として有名であり、世界的に増加傾向である。特に毒性が強いとされるBI/NAP1株は、北米やヨーロッパでアウトブレイクし死亡率7%と報告された。診断には簡便さから糞便簡易診断キットが用いられているが、内視鏡検査こそ非常に有用であり、内視鏡的に腸管損傷を評価できれば、致死的なCDADの救命が可能なのである。従来、偽膜性腸炎と診断されてきたものはCDADの一部でしかなく、新たな内視鏡診断基準と、内視鏡診断に基づく治療指針が必要である。

【目的】CDADの内視鏡診断と、予後予測に有用な内視鏡所見の確立。

【方法】2002年より現在までに、京都府立医科大学付属病院および関連施設でCDADと診断され内視鏡所見の得られた50例を、A：粘膜浮腫のみ、B：偽膜のみ、C：潰瘍形成あり、の3群に分類し、臨床的背景、治療成績、予後

について検討した。

【結果】粘膜浮腫のみの症例では下血を認めず、全例がVCM投与により治癒した。潰瘍形成は9例、うち8例が抗がん剤投与を受けていた。死亡した3例全てに潰瘍形成を認めた。潰瘍症例では、潰瘍のない症例に比べて治癒に多量のVCM投与を必要とした。ステロイドや免疫抑制剤を投与されていたCDADは10例あり、いずれも内視鏡的に軽症であった。

【考察】潰瘍や偽膜を持たないCDADは軽症である。下血症例には高率に深い潰瘍が見られ、潰瘍があれば重症CDADの可能性が高い。CDADは腸管感染症であるが、ステロイドや免疫抑制剤使用による増悪は起こりにくい。潰瘍を形成すれば、治癒に至るまでのバンコマイシンの必要量は多くなる。下血や潰瘍形成を伴うCDADには注意が必要である。CDADの内視鏡所見は、臨床像をよく反映しており、新たな治療戦略の根拠となる。

(Morimoto Y, Scand J Gastroenterol)

#### O-041. 日本の医療機関でのbinary toxin遺伝子陽性*Clostridium difficile*臨床分離株について

国立感染症研究所細菌第二部<sup>1)</sup>、安曇野赤十字病院<sup>2)</sup>、千葉県がんセンター<sup>3)</sup>、名古屋市立大学病院腫瘍免疫内科<sup>4)</sup>、岐阜赤十字病院<sup>5)</sup>、久美愛厚生病院<sup>6)</sup>

加藤 はる<sup>1)</sup> 赤羽 貴行<sup>2)</sup> 里村 秀行<sup>3)</sup>  
酒井 力<sup>3)</sup> 岩島 康仁<sup>4)</sup> 加藤 秀章<sup>4)</sup>  
中村 敦<sup>4)</sup> 伊藤陽一郎<sup>5)</sup> 横山 敏之<sup>6)</sup>  
荒川 宜親<sup>1)</sup>

【はじめに】近年、*Clostridium difficile* 感染症において、大きな疫学的変化が認められ、特に流行株や優勢株の変化が注目されている。欧米で流行株として引き続き報告されているBI/NAP1/027株に加え、近年では、BrazierらによりPCR ribotype 078と命名されたタイプが注目されている。PCR ribotype 078株は、以前よりウシやブタの糞便や小売食肉からの分離が報告されていたが、最近ではヒト感染症の原因菌としての重要性が指摘されている。BI/NAP1/027株も、PCR ribotype 078株もbinary toxin遺伝子*cdt*を保有することから、日本の医療施設の感染症例から分離された*cdt*陽性株について検討した。

【材料と方法】日本の6医療施設入院症例で消化管症状を認めた10症例から分離された*cdt*陽性10株を用いた。菌株の解析は、PCR ribotypingおよび*slpA* sequence typingにより行った。

【結果】10株は、すべてtoxin A陽性toxin B陽性で、PCR ribotypingにより6タイプ、*slpA* sequence typingにより4タイプさらに5サブタイプにタイプされた。米国で分離されたBI/NAP1/027株と同じPCR ribotypeを示す菌株が2株認められたが、異なる医療施設における分離であり、*slpA* sequence typeは異なるサブタイプであった。PCR ribotype 078株と同一タイプの菌株は認められなかった。一方、1施設で、3症例から両タイプング法で同

一タイプを示す *cdt* 陽性株が認められた。

【考察】今回調べ得た限りでは、PCR ribotype 027 株および 078 株が優勢になっている施設は認められなかったが、他のタイプの *cdt* 陽性菌株において施設内伝播を示唆する事例が認められた。Binary toxin の臨床的意義については、明確になっていないが、*cdt* の検出は最近の流行株のモニタリングに有用と考えられた。

(非学会員共同研究者：齊木由美子；都立大塚病院, E. Kuijper；Leiden University Medical Center, G.E. Killgore；Centers for Disease Control and Prevention)

#### O-042. *Clostridium difficile* 検出法の比較および *tcdC* の遺伝子解析による強毒性株のスクリーニング

三重大学医学部附属病院中央検査部<sup>1)</sup>、同 感染制御部<sup>2)</sup>、三重大学大学院医学系研究科臨床検査医学講座<sup>3)</sup>

中村 明子<sup>1)</sup> 田辺 正樹<sup>2)</sup> 和田 英夫<sup>3)</sup>  
森口 洋子<sup>1)</sup> 松島 佳子<sup>1)</sup>

【はじめに】*Clostridium difficile* は嫌気性のグラム陽性有芽胞菌である。本菌には Toxin-A, Toxin-B の 2 種類の毒素があり、毒素産生株は *C. difficile* 関連腸炎 (CDAD) の原因菌となり得る。そして、これらの毒素をコードする 2 つの遺伝子 (*tcdA*, *tcdB*) は修飾遺伝子を伴って pathogenicity locus (PaLoc) を構成している。修飾遺伝子のうちの 1 つで、毒素産生の negative regulator をコードする *tcdC* の遺伝子変異により、毒素産生が亢進した強毒株の存在が欧米で確認されている。そして、強毒株による CDAD の集団発症・死亡例を含む重篤化が世界的に問題視されている。しかし、我が国では適切な臨床診断および検査が行われていないことが多く、感染の実態は未だ不明である。そこで今回、*C. difficile* の検出方法の比較を行い、検出頻度、毒素産生性および *tcdC* の塩基配列を解析した。

【対象と方法】2006 年 11 月から 2008 年 6 月までの間に当院中央検査部へ一般細菌培養検査の依頼があった 625 症例から採取した直採便 1429 検体を対象とし、PCR による菌体遺伝子ならびに毒素遺伝子 (*tcdA*, *tcdB*) の検出、培養法、2 種類のイムノクロマトグラフィーによる毒素検出を行った。そして、*tcdC* 領域全体の塩基配列を解析した。

【結果】比較した 4 種の検出方法のなかでは PCR 法が最も感度良く検体に含まれる菌体ならびに毒素を検出できた。また、イムノクロマトグラフィー法の比較では、ユニクイック法が感度・特異度に優れていた。そして、分離菌株 (356 株) のうち 9 株が *tcdC* 遺伝子の変異株であった。このうち塩基欠失 (354G→Del) によるフレームシフトを伴った 1 株は、毒素発現が亢進しており、強毒性株であると推定された。

(非学会員共同研究者：小寺恵美子、刑部全晃、橋本眞吾、増田穂高、福岡秀介、岡 弘毅、西岡淳二、登 勉)

#### O-043. 大阪府における毒素原性大腸菌 (ETEC) 分離状況—2004~2008 年—

大阪府立公衆衛生研究所感染症部細菌課

勢戸 和子, 田口 真澄, 河原 隆二

【目的】当所において食中毒や感染症の培養検査で検査対象としている下痢原性大腸菌 (DEC) のうち、2004 年からの 5 年間で最も検出数の多かった ETEC について、患者情報や分離株の特徴を比較解析した。

【方法】DEC の分離は釣菌株の混合あるいは選択分離培地を掻き取って template を作製し、multiplex PCR 法で病原性関連遺伝子のスクリーニングを行い、陽性を示したのについて精査した。分離株は、志賀毒素遺伝子陽性株を志賀毒素産生性大腸菌、LT 遺伝子または ST 遺伝子陽性株を ETEC, *aggR* 陽性株を腸管凝集付着性大腸菌 (EAEC)、*eae* 陽性株を腸管病原性大腸菌 (EPEC) と同定し、血清型別、薬剤感受性試験および一部の株については PFGE を実施した。腸管侵入性大腸菌は生化学的性状で選別した。

【結果と考察】糞便 3,594 検体のうち、14 事例 53 検体から 74 株の ETEC を分離した。このうち 8 事例由来 27 株は海外渡航者で、国内事例は修学旅行、仕出し弁当食中毒などであった。2 種類以上の ETEC が分離された事例が 7 事例、*Salmonella* あるいは *Shigella sonnei* との混合感染事例が各 1 事例、EAEC や EPEC との混合感染事例が 6 事例みられ、症状や潜伏期間から ETEC 感染を類推することは困難であった。分離株の血清群は O159, O169 が多く、ETEC の血清群として知られる O6, O8, O15, O20, O25, O27, O114, O128, O148, O167 のほか、O62, O152, O180 および型別不能 (OUT) もみられた。培養検査にあたっては、血清型別でのスクリーニングは無意味であり、1 検体につき複数の菌株について病原因子を調べることが必要であった。また、ETEC の 76% は薬剤耐性を示し、ニューキノロン耐性株が 1 株、ESBL が 3 株 (同一事例) 分離されたほか、2005 年 (2 事例) と 2008 年 (1 事例) に香港や上海への渡航者から分離された O159 は PFGE が一致しており、ETEC の薬剤耐性や PFGE 型について継続した観察が必要であると考えられる。

#### O-044. 東京都内の大学で発生した腸管出血性大腸菌 O157 による大規模食中毒事例

東京都健康安全研究センター微生物部

小西 典子, 尾畑 浩魅, 下島優香子  
門間 千枝, 横山 敬子, 高橋 正樹  
河村 真保, 甲斐 明美, 矢野 一好

【目的】都内では、毎年 200~300 事例の腸管出血性大腸菌感染症の届出がある。この内、食品媒介が推定され行政的に食中毒として扱われる事例は数事例のみで、患者数が数名の小規模な事例がほとんどである。しかし 2007 年 5 月、大学の学生食堂で患者数 445 名 (うち入院者 18 名、HUS 発症者 3 名) の腸管出血性大腸菌 O157 による大規模食中毒が発生した。その概要と細菌学的検査成績について報告する。

【方法】当センターに搬入された糞便 1,739 検体、食品 120

検体、ふきとり49検体、水4検体を供試し、常法によりO157の検出を行った。更に病院等で分離され、当センターに搬入された菌株も含めて合計187株について分子疫学解析を行った。

【結果および考察】細菌検査の結果、糞便1,739検体中148検体(8.5%)からO157(VT2, 1名のみVT1+VT2)が検出された。内訳は患者50検体、非発症者35検体、調理従事者10検体、経過者53検体であった。食品、拭き取り、水からはO157は検出されなかった。O157排菌期間は5~24日間(平均11日間)、除菌確認までの日数は最長32日(平均12.3日)であった。本事例で分離された187株についてPFGE法により解析を行った結果、PFGEパターンはメインのパターンおよび類似パターン合わせて7パターンに分類された。しかしこれらのパターンはバンド1~3本異なるのみであるため、いずれも同一の感染源による集団事例と推定された。今回の事例では原因推定食品は保存されておらず、食品からO157は検出されなかった。しかし喫食状況から5月14日から25日までの10日間に調理された食事または弁当が原因であると推定された。特にキャベツやレタス等の生野菜が、調理施設内でO157に汚染され、原因食品になった可能性が高いと推察された。

(非学会員共同研究者：上原さとみ)

#### O-045. さいたま市において分離された大腸菌の血清型分類と付着性関連遺伝子の保有状況について

さいたま市健康科学研究センター

小田切正昭, 菊地 孝司, 小堀すみえ  
井上 豊, 山本 善彦, 宮崎 元伸

【目的】下痢原性大腸菌は、その病原性の違いにより、腸管組織侵入性大腸菌(EIEC)、腸管毒素原性大腸菌(ETEC)、腸管出血性大腸菌(EHEC)、腸管病原性大腸菌(EPEC)、腸管凝集性大腸菌(EAggEC)に分類されている。これらの大腸菌においては、病原性と血清型の間に関連性があるとされており、病原性株は、特定の血清型に属している。現在の検査では、血清型の判明した菌株のみを対象にして、遺伝子の検討を行っている。また、一般に下痢原性大腸菌の病原性には定着および付着に関わる病原因子の存在が示唆されている。そこで、我々は、本研究において、O血清型の型別分類に関わらず、分離された大腸菌の全ての株に対して、病原性との関連が示唆されている付着性関連遺伝子の保有状況の検討を行った。

【方法】2002年から2008年の6年間に、検体より分離された大腸菌430株の血清型を検討し、付着性関連遺伝子*eaeA*, *aggR*, *astA*, *bfpA*, *afaD*, *ler*の保有状況をPCR法にて検討した。

【結果】分離された大腸菌において、毒素遺伝子を保有する大腸菌は97株であり、その全てがO血清型別可能だった。そのうち95株で付着性関連遺伝子を保有していた。また、毒素遺伝子を保有しない大腸菌は333株だった。O血清に型別できない株は300株あり、そのうち、43株で

付着性関連遺伝子を保有していた。

【結論】O血清に型別分類できない株の14.3%が、付着性関連遺伝子を保有していた。現在は、血清型別試験後に型別可能な株に対してPCR法を用いて毒素遺伝子、付着性関連遺伝子などの有無を調べている。そのため、血清型別できない大腸菌については遺伝子の保有状況について調べていない。今回の結果より、O血清に型別分類できない株においても、付着性遺伝子をはじめとする病原性に関わる遺伝子の有無を検討することの必要性が示唆されたと考える。

#### O-046. 2008年盛夏に発生したノロウイルスを原因とする感染性胃腸炎の集団発症事例

国立感染症研究所感染症情報センター

村上 裕子, 松野 重夫, 岡部 信彦

【諸言】2008年盛夏にK県A病院において、ノロウイルス(NV)を原因とする感染性胃腸炎の集団発症事例が起きた。7月24日に嘔吐、下痢を主症状とする初発患者が認められ、相次いで8月2日まで急性胃腸炎症状を伴う患者が報告された。7月28日から8月6日まで、患者及び病院関係者約70名から便検体を採取し、TRC法によるNV RNA検出試験及びイムノクロマト法により一次スクリーニング検査を実施し、25検体が前述法から、1検体が後述法から、計26検体からNV GIIが検出された。NV GIについては11検体中3検体が陽性を示した。より詳細な情報を得る為に、NV genomeの検索を試みた。

【材料と方法】患者便検体からウイルスRNAを抽出し、各種プライマーセットによるRT-PCRを用いてNV genome検出を試みた。

【結果】プライマーセットG1-SKF/G1-SKRで2検体、G2-SKF/G2-SKRで25検体、Calman1/2, JV12/13, 及びCapsid1F/1Rで26検体全て、Capsid1F/3Rで23検体がNV陽性を示した。NV陽性検体の各種増幅領域についてダイレクトシーケンスを行った結果、26検体全てにおいてその遺伝子型は、NV GII4であった。

【考察】今回の事例は、NV遺伝子配列の特徴から同一株によるヒト-ヒト感染が疑われる集団発症事例であることが示唆された。本事例以降、NVによる集団発症事例が報告されていないことから、盛夏に発生した単発事例であった。日本では通常、NVの流行時期は10月から翌年4月までの冬季流行型をとる。2006/07シーズンには、秋田県において非流行時期の5月にNVの集団発症事例が報告され、その原因株は当該冬季流行に先駆けたNV GGII.4 2006b variantであったため、本事例においても、NV genome検出前の時点では来たる冬季流行に先駆けた株ではないかと予測されたが、結果は06/07シーズンに大流行をもたらした、NV GGII.4 2006b variantによるものであった。本事例や秋田県での事例を踏まえ、このような非流行時期におけるNVの流行動向に注目し、積極的なサーベイランスを行うことが、前シーズンからの持ち越し株であるのか、或いは当該冬季に流行が予測される先駆け株である

のか、という鑑別に重要である。

#### O-047. ノロウイルス集団感染症発生時に高率に検出されたエンテロトキシン産生性ウエルシュ菌の性状

東京都健康安全研究センター微生物部<sup>1)</sup>、香川栄養専門学校<sup>2)</sup>

門間 千枝<sup>1)</sup> 金子 誠二<sup>1)</sup> 柴田 幹良<sup>1)</sup>  
下島優香子<sup>1)</sup> 小西 典子<sup>1)</sup> 尾畑 浩魁<sup>1)</sup>  
甲斐 明美<sup>1)</sup> 矢野 一好<sup>1)</sup> 柳川 義勢<sup>2)</sup>

【目的】著者らは、昨年の本学会において、同一敷地内にある高齢者福祉施設2施設で発生したノロウイルス集団感染症2事例で高率に同一血清型のエンテロトキシン(CPE)産生性ウエルシュ菌(CPE-*cp*)が検出された事例とその追跡調査結果を報告した。このような事例におけるCPE-*cp*の病原学的意義については、未だ不明な点が多い。今回、同様の事例を集め、分離菌株の細菌学的な検討を行ったので報告する。

【方法】2005年2月～2007年11月に疫学調査や検査結果からノロウイルス集団感染症とされた42事例(高齢者福祉施設:29事例, その他:13事例)の患者ふん便を中心にウエルシュ菌の検査を行った。菌の分離は常法に従い、CPE産生能はRPLA法とPCR法で調べた。分離菌株については、血清型別試験等の疫学解析を行うと共に、CPE産生遺伝子(*cpe* 遺伝子)の存在部位をMiyamotoらのMultiplex PCR法で調べた。

【結果と考察】高率にCPE-*cp*が検出されたノロウイルス感染症事例はすべて高齢者福祉施設での発生で、29事例中7事例(24.1%)であった。これらの事例のCPE-*cp*陽性率は42.9～80.0%、平均55.0%であった。一方、CPE-*cp*が高率に検出されなかった高齢者福祉施設でのノロウイルス感染症22事例でのCPE-*cp*陽性率は1.6%であった。7事例で検出されたCPE-*cp*の血清型はTW47(3事例)、TW62(3事例)およびTW25(2事例)等で特定の血清型に偏る傾向であった(1事例において複数の血清型が検出された事例が4事例あった)。*cpe* 遺伝子はウエルシュ菌食中毒由来株の約75%ではクロモゾーム上に存在するのに対して、7事例由来株ではすべてプラスミド上にあり、更に*cpe* 遺伝子の下流に*IS1151*が存在していた。

(非学会員共同研究者:東京都健康安全研究センター微生物部;上原さとみ, 新井輝義)

#### O-048. ノロウイルス周期的流行の分子機序の解析

国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター<sup>1)</sup>、医療法人保善会田上病院<sup>2)</sup>、堺市衛生研究所<sup>3)</sup>、国立感染症研究所感染症情報センター第六室<sup>4)</sup>、まさき内科呼吸器クリニック<sup>5)</sup>

本村 和嗣<sup>1)</sup> 真崎 宏則<sup>2)</sup> 田中 智之<sup>3)</sup>  
星野 和彦<sup>2)</sup> 秋山 美穂<sup>4)</sup> 木村 博一<sup>4)</sup>

【目的】ノロウイルスの遺伝子型GII/4は、周期的に、全世界的に、大流行する。その分子機序の一つとして、キャプシド蛋白質の抗原変異が提唱されている。今回、この作業仮説を検証した。

【方法】(1)流行株のウイルスの変化の特徴を抽出するために、2006～2008年に日本各地に流行したノロウイルスGII/4のゲノム配列取得した後、系統樹解析、多様性解析を行った。流行株のアミノ酸の特徴を同定し、分子モデリング法を用いて、キャプシド蛋白質で立体配置を視覚化した。(2)感染者の免疫応答とウイルス量の変化を調べるために、2007年に特別養護老人ホームで発生したノロウイルス感染症集団発症事例について、糞便中のウイルスコピー数とキャプシド蛋白質を認識するIgA抗体価の経時変化を追跡した。

【結果】(1)2006～2008年に19の道府県で発生したノロウイルス糞便試料から、計117のGII/4ゲノム情報を取得した。(2)高度可変領域で、塩基配列の非同義置換が同義置換より高頻度に観察されるコドンは、3A/VPg、キャプシドP2領域、VP2中央領域に集中していた。(3)キャプシド蛋白質でアミノ酸置換が高頻度に生じている箇所は、ウイルス粒子の最外郭露出領域に集中していた。(4)特別養護老人ホームの集団発症事例において、ノロウイルス感染者(11例)は、感染後1週間にわたり大量のウイルスを排出した(1週間後の平均ウイルスRNA量 $3.3 \times 10^7$  copies/g)。4週間にわたり追跡調査が可能であった3例について、ウイルスコピー量は7～14日にかけ減少していき、患者腸内のキャプシド特異的IgA抗体価は、14日以降に上昇していく傾向にあった。

【考察】自然界のノロウイルスには、3A/VPg、キャプシドP2領域、VP2中央領域に、アミノ酸置換を促進する強い正の選択圧が作用していることを見出した。感染者の追跡調査の結果から、患者腸内のキャプシド特異的IgA抗体がウイルスに作用する選択圧の一つである可能性が示唆された。

(非学会員共同研究者:横山 勝, 岡智一郎, 中村浩美, 守 宏美, グラント ハンスマン, 片山和彦, 蒔本 恭, 神田忠仁, 武田直和, 佐藤裕徳)

#### O-049. アメーバ性肝膿瘍における抗体検査の有効性の検討

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科<sup>1)</sup>、東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野<sup>2)</sup>、慶応義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学教室<sup>3)</sup>

菊地 正<sup>1)</sup> 前田 卓哉<sup>1)</sup> 鯉淵 智彦<sup>2)</sup>  
遠藤 宗臣<sup>1)</sup> 藤井 毅<sup>1)</sup> 小田原 隆<sup>2)</sup>  
小林 正規<sup>3)</sup> 竹内 勤<sup>3)</sup> 岩本 愛吉<sup>1)2)</sup>

【背景】アメーバ性肝膿瘍の診断は、臨床症状、画像診断に加えて、(1)膿瘍穿刺液中の虫体の検出、(2)糞便中の虫体の検出、(3)血清アメーバ抗体陽性、のいずれかで行うが、(1)、(2)についてはいずれも感度が低く、(3)については、現在保険適応のあるIFA法(間接蛍光抗体法)では、血清アメーバ抗体が陽性化しない例が存在することを経験している。また、アメーバ性大腸炎については、血清アメーバ抗体の感度はさらに低くなることが知られてい

る。

【目的】そこで、血清抗体検査としてより感度の高いとされる microplate-ELISA 法と IFA 法の抗体価の推移をアメーバ性肝膿瘍において検討するとともに、アメーバ性大腸炎における IFA 法の陽性率を検討した。

【方法】2008年に当院で経験したアメーバ性肝膿瘍3症例について、IFA法とmicroplate-ELISA法による血清アメーバ抗体価の推移を検討した。また、2006年～2009年に当院で治療されたアメーバ性大腸炎のうち、発症2週間以降にIFA法による血清アメーバ抗体を測定した10症例（HIV陽性4例、HIV陰性6例）について検討した。

【結果と考察】発症10～14日目の間にIFA法で血清アメーバ抗体陰性のアメーバ性肝膿瘍の症例は2例あったが、そのうちの1例はmicroplate-ELISA法では陽性であり、もう1例もmicroplate-ELISA法で抗体価の軽度上昇を認めた。アメーバ性肝膿瘍再発の症例では、初発時、再発時ともにIFA法陰性であったが、microplate-ELISA法では病勢に伴って高値を示しており、microplate-ELISA法の有用性が示唆された。アメーバ性大腸炎においては、IFA法陽性は10例中5例のみであり、陽性例の抗体価も低かった。アメーバ性大腸炎においては以前から指摘されていたことではあるが、アメーバ性肝膿瘍においても、血清学的診断による赤痢アメーバ症の診断には注意が必要であると考えられた。

#### O-050. 血液培養から *Leptotrichia* 属菌類似の菌種を検出した肝膿瘍の1例

手稲溪仁会病院総合内科<sup>1)</sup>、亀田総合病院臨床検査部<sup>2)</sup>、岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野<sup>3)</sup>

平野 史生<sup>1)</sup> 祖父江俊樹<sup>1)</sup> 芦原 順也<sup>1)</sup>  
中川 麗<sup>1)</sup> 前田 麗奈<sup>1)</sup> 長谷部浩平<sup>1)</sup>  
小栗 豊子<sup>2)</sup> 大楠 清文<sup>3)</sup>

C型肝硬変、ファーター乳頭腺腫にて内視鏡手術歴のある50歳男性。特に随伴症状のない38℃以上の発熱が1カ月続いたため、精査のため当院入院となった。病歴や身体所見上、感染の局所所見は認めなかったが、腹部超音波検査、腹部造影CTにて肝S8に径13mm大の肝膿瘍と思われる所見を認めた。腹部造影MRIも行い、肝膿瘍に矛盾しない所見であった。肝膿瘍として入院7日目よりセフォペラゾン・スルバクタムを投与開始し直後より解熱した。肝膿瘍に対しては穿刺吸引を行っていないが、画像所見と臨床経過より、肝膿瘍に対する抗生剤治療が奏功したと判断した。入院時の血液培養1セットの好気性ボトルのみから約5日後に菌の発育を認め、また入院5日目・7日目の血液培養計4セットの全てのボトルから同様の菌の発育を認めた。検出菌はグラム不定の太くて長いフィラメント状の桿菌で、多くはグラム陰性に染色されていたが、一部、竹の節状でグラム陽性を呈していた。菌体には顆粒は認められなかったが、染色性や形態からは *Leptotrichia* spp. が推定された。本菌は通常の好気培養、炭酸ガス培養で発育せず、

嫌気培養でかすかな発育が認められた。菌の発育が悪く通常の同定ができないため、岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野にて菌の発育した培養ボトルから16S rRNA 遺伝子のシーケンス解析による同定を依頼した。その結果、既存の菌種と異なる *Leptotrichia* sp. と同定され、新菌種の可能性が示唆された。 *Leptotrichia* 属は嫌気性グラム陰性桿菌に属し、 *L. buccalis* をはじめとする5菌種がある。これらは若い培養ではグラム陽性であるが、時間の経過とともにグラム陰性になる性質がある。口腔内に生息し、造血臓器疾患患者の菌血症例が報告されている。なお、今回検出した菌株は [Patel JB et al : JCM(37) : 2064-2067, 1999] で報告された菌株と16S rRNA の塩基配列が99%以上の相同性を認め、これと同種の新菌種と考えられた。

#### O-051. 当院における感染性心内膜炎患者の疫学と危険因子の検討

聖路加国際病院内科・感染症科

野村 章洋, 古川 恵一

【目的】近年、感染性心内膜炎 (IE) の疫学的特徴が変化してきている。今回我々は当院における感染性心内膜炎の疫学と危険因子について検討した結果を提示する。

【方法】1996年1月から2007年9月までの間に聖路加国際病院に入院していた患者で、改定 Duke 基準を用いて IE と診断された54名の診療録を検討した。

【結果】平均年齢は67.7歳 (24～96歳)、男性は54%を占めていた。感染弁は自己弁が85%であり、83%が市中感染、17%が院内発症のIEであった。症状発現から診断に至るまでの平均期間は12.7日 (0～163日)であった。何らかの基礎心疾患がある患者の割合は54%であり、その内訳は自己弁の変性による弁膜症が26%、人工弁が15%、先天性心疾患が7%、リウマチ性弁膜症が6%であった。歯科感染症 (28%) は最も多かった基礎疾患であり、口腔内連鎖球菌感染によるIEの58%でみられた。他の基礎疾患としては糖尿病が22%、悪性腫瘍が11%、血液透析が7%、肝硬変が6%、膠原病が2%であった。中心静脈カテーテル感染が関与した例は全体の9%で、MRSAによるIEの80%でみられた。IE発症の前に何らかの侵襲的処置が行われていたのは24%であり、歯科治療が11%の例で行われ、口腔内連鎖球菌によるIE例では17%であった。その他消化管内視鏡が7%、泌尿器科的処置が4%であった。IEの起因菌は、*Streptococcus viridans* 22%、*β-streptococcus* 22%、*Staphylococcus aureus* 19% (うちMRSAは9%)、CNS 4%、*Enterococcus* 7%、HACEK群2%、その他の菌15%、培養陰性例13%であった。

【結論】今回の研究では基礎心疾患のなかでは自己弁の変性による弁膜症が最も多かった。また口腔内連鎖球菌が起因菌となったIEの58%で歯科感染症が存在していたが、口腔内連鎖球菌IEの中で歯科治療歴があった例はわずか17%であり、歯科治療の関与していない例のほうが多かった。*S. viridans*、*β-streptococcus*、*S. aureus* がIE

の主要起因菌であった。最近、中心静脈カテーテル感染による MRSA の IE 例の増加がみられた。

#### O-052. 当院における感染性心内膜炎患者の予後と合併症についての検討

聖路加国際病院内科・感染症科

野村 章洋, 古川 恵一

【目的】感染性心内膜炎 (IE) は合併症が多く、死亡率も依然として高い。我々は当院における感染性心内膜炎の合併症および予後について検討した。

【方法】1996年1月から2007年9月までの間に聖路加国際病院に入院していた患者で、改定 Duke 基準を用いて IE と診断された 54 名の診療録を検討した。

【結果】IE 患者 54 例中、83% は市中感染であり、85% が自己弁感染であった。IE 患者の 56% で少なくとも 1 つ以上の合併症がみられ、心不全が 33% (18 例)、神経系合併症が 33% (18 例)、その他塞栓性合併症が 5% であった。なお神経系合併症 18 例の内訳は、脳梗塞が 15 例、髄膜炎が 3 例、その他 3 例であった。起因菌ごとの各合併症の頻度は、心不全は *Streptococcus viridans* 42%, MSSA 60%, MRSA 40%, *Enterococcus* 25%, その他 25%、神経系合併症は *S. viridans* 42%, MSSA 60%, MRSA 60%, その他 25% であった。手術治療が行われたのは 26% であった。IE の死亡率は全体で 18% であり、自己弁患者の死亡率は 17%、人工弁患者では 25% であった。主な起因菌の死亡率は、*Staphylococcus aureus* 30%, *S. viridans* 0%,  $\beta$ -streptococcus 18% であった。合併症ごとの死亡率は、神経系合併症例 28%、心不全例 28% であり、合併症のない例では 8% であった。基礎疾患ごとの死亡率は、糖尿病 33%、血液透析 50%、悪性腫瘍 33% であり、基礎疾患のない例では 12% であった。外科的治療を受けた IE 患者の死亡率は 0% (0/14) であった。

【結論】今回の研究では、IE 患者の 56% に少なくとも 1 つ以上の合併症がみられ、心不全と神経系合併症の割合が同様に (33%) 多かった。*S. aureus* と *S. viridans* で合併症を起こす頻度が比較的高かった。死亡率は全体で 18% であり、起因菌別では *S. aureus* による IE の死亡率が最も高かった。合併症がみられた群では、合併症がなかった群に比べて死亡率が高く、糖尿病や悪性腫瘍、血液透析の患者の死亡率は、基礎疾患がない患者に比べてより高い結果であった。外科的治療を受けた患者は全例生存した。

#### O-053. 我が国における感染性心内膜炎由来 *viridans* group streptococci の菌種分類

順天堂大学医学部感染制御科学

菊池 賢, 小野 由可, 大串 大輔  
上原 由紀, 平松 啓一

【目的】我が国における感染性心内膜炎由来 *viridans* group streptococci (VGS) の遺伝子同定による菌種分類を明らかにする。

【方法】1981年から2007年まで、全国の医療機関で分離された Duke Criteria により、感染性心内膜炎と診断され

た患者検体 (血液、組織など) 由来 VGS160 株について、rapid ID32 Strep による同定に加え、16S rRNA-DNA, *sodA*, *rpoB*, *hsp60* の PCR-direct sequence による菌種同定を行った。また、分離頻度の高い *Streptococcus sanguinis* については、病原因子として知られる glucosyltransferase operon を Long PCR-RFLP による多様性解析と DNA microarray 解析を行い、口腔由来株と比較した。

【成績】遺伝子同定では *Streptococcus mitis* group が 136 株 (85%) と過半数を占め、その内訳では *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *S. mitis*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus peroris*, *Streptococcus pneumoniae* の順に分離頻度が高かった。*S. anginosus* group は 10 株 (6.3%) と多くなく、感染性心内膜炎以外の敗血症由来 VGS とは分離頻度が大きく異なっていた。*Streptococcus anginosus* group 内の菌種内訳は *S. anginosus* がほとんどを占め、深部臓器膿瘍に多いとされる *Streptococcus intermedius* は認められなかった。*Streptococcus mutans* group も 10 株 (6.3%) 分離されており、このうち、2 症例については同じ患者の歯面から、同じ菌種が検出されており、遺伝背景が同じかどうか、検討中である。*S. sanguinis* の glucosyltransferase operon は約 10 kb の cluster を形成しており、感染性心内膜炎由来株では口腔由来株と異なり、遺伝子欠損や変異が多数認められ、抗原発現が変化しているものと考えられた。

【結論】感染性心内膜炎由来 VGS では *S. mitis* group が主要菌種であり、菌種ごとの病原性が異なる可能性が示唆された。口腔は感染性心内膜炎の侵入門戸と考えられるが、遺伝子構造解析から感染性心内膜炎を引き起こすには表面抗原が変化する必要があることを示唆しており、興味深い。

#### O-054. 血液培養から分離された G 群溶連菌菌血症の臨床及び細菌学的検討

独立行政法人国立病院機構東京医療センター内科<sup>1)</sup>, 同 研究検査科微生物検査室<sup>2)</sup>

保阪由美子<sup>1)</sup> 青木 泰子<sup>1)</sup> 鈴木 亮<sup>1)</sup>  
鄭 東孝<sup>1)</sup> 莊司 路<sup>2)</sup>

【背景】G 群溶連菌は皮膚や鼻咽腔などの常在菌であるがしばしば重症感染症を起こし、近年増加が見られている。今回血液培養から検出された症例について臨床像等を検討した。

【対象】2003年3月から2008年9月までに当院入院となり血液培養からG群溶連菌が検出された症例。

【方法】年齢、性別、基礎疾患、主訴、検査値、治療、予後について retrospective に検討した。

【結果】対象は 23 例 (重複を含む 22 人) であり年齢は 70 歳以上が 17 人と 8 割近くを占め、女性 12 人、男性 10 人であった。17 例 (74%) に発熱、14 例 (60%) に蜂窩織炎を認め、1 例に褥創感染を認めたが、進入門戸不明も 2 例あった。全例に基礎疾患を認め、最も多かったのが悪性

腫瘍であり、糖尿病、心不全、骨折などが続いた。来院時少なくとも18例(78%)がSIRS診断基準を満たし、内2例はショック状態であった。18例が治癒し、菌血症が軽快した後に原疾患等での死亡が3例、入院時ショック状態だった2例の計5例が死亡した。初期治療薬はセフェム系が9例、ベネム系が8例、ペニシリン系が5例であったが、起菌菌判明後にセフェム系からペニシリン系へ4例、ベネム系からペニシリン系へ2例が変更を行った。

【考察】G群溶連菌による菌血症は大部分が高齢者であるが、全例に基礎疾患を認めた。適切な抗菌薬使用にて予後良好となるが、ショック状態に陥った症例では救命出来なかった。ショック状態、特に高齢者の菌血症起菌菌としてG群溶連菌も重要と思われた。

#### O-055. 敗血症・髄膜炎の新生児・乳児から分離されたB群溶連菌における最小発育阻止濃度と最小殺菌濃度

旭川厚生病院小児科<sup>1)</sup>、北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学教室<sup>2)</sup>

坂田 宏<sup>1)</sup> 千葉菜穂子<sup>2)</sup> 生方 公子<sup>2)</sup>

【はじめに】B群溶連菌(GBS)は新生児の敗血症や髄膜炎の重要な原因菌である。早発型GBS感染症を防止するために、母体の分娩時にpenicillin系薬を静注することも行われている。その予防や治療に用いる抗菌薬の有用性を検討するために、MICとMBCを測定した。

【対象と方法】1998年から2008年までにGBS感染症の児から分離されたGBS20株について、ampicillin(ABPC)、cefotaxime(CTX)、ceftriaxone(CTRX)、panipenem(PAPM)、meropenem(MEPM)の5剤のMICとMBCを測定した。MICは微量液体希釈法で測定した。MBCはMICを測定した各ウエルから一定量を採取し、抗菌薬の濃度を調整した寒天培地に塗抹して、24時間後に菌が生育するかで判定した。

【成績】それぞれの薬剤のMIC<sub>90</sub>はABPCが0.12μg/mL、CTXが0.06μg/mL、CTRXが0.06μg/mL、MEPMが0.03μg/mL、PAPMが0.015μg/mLであった。MBCを測定したところ、抗菌薬の濃度が4μg/mL以上で生育するGBSがABPCでは6株、CTXでは5株、CTRXでは4株、MEPMでは6株認められた。PAPMでは4μg/mL以上で生育する株が3株、2μg/mLで生育する株が2株、0.12μg/mLで生育する株が1株認められた。高濃度で生育した株以外の他の株のMBCはMICの1~2倍であった。

【考察】MICより高い濃度でも菌が生育するというtolerance現象が認める株が抗菌薬によるが20株中4~6株存在した。このような株では、分娩時に1回だけの抗菌薬投与では除菌できない可能性がある。今後、薬剤耐性だけでなくtolerance株の動向にも注意が必要と思われた。

#### O-056. 小児および成人の侵襲性感染症由来肺炎球菌の莢膜型と薬剤感受性

北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室<sup>1)</sup>、北里大学大学院感染制御科学府<sup>2)</sup>、北里大学北里生命科学研究所感染症学研究室<sup>3)</sup>

千葉菜穂子<sup>1)2)</sup> 諸角美由紀<sup>1)</sup> 岸井こずゑ<sup>1)</sup>  
砂押 克彦<sup>1)2)</sup> 砂川 慶介<sup>3)</sup> 生方 公子<sup>1)2)</sup>

【目的】日本においては、7価コンジュゲートワクチン(PCV7)は未承認であるが、侵襲性肺炎球菌感染症(Invasive pneumococcal disease: IPD)をどの程度カバーするのかが極めて重要である。私達は、1年間にわたり無菌検査材料から分離された肺炎球菌を収集する機会を得、その分子疫学解析を行ったので報告する。

【方法】解析対象の肺炎球菌は、2006年8月から2007年7月の間に186施設より収集された株である。内訳は小児由来が193株、成人由来が303株の計496株であった。これらについて、莢膜血清型別、PCRによる耐性遺伝子検索、感受性測定、PFGE解析を実施した。

【成績】肺炎球菌が分離されたIPD例の疾患の内訳は、敗血症が46.2%、肺炎が31.5%、髄膜炎が17.5%であった。死亡率は小児が1.4%、成人が22.1%でその多くが基礎疾患を有していた。小児由来の菌株の莢膜血清型は6B型が最も多く22.5%、続いて19F型:14.1%、14型:13.1%、23F型:12.0%で、約60%がこの4つの型で占められていた。PCV7およびPCV13のカバー率は、それぞれ75.4%、93.7%であった。一方、成人由来株では12F型が最も多く14.3%、続いて3型:11.3%、6B型:10.3%、14型:7.6%であった。23価ポリサッカライドワクチン(PPV23)のカバー率は85.4%であった。菌の耐性遺伝子は小児と成人とでは、優位に異なっていた(p<0.0001)。成人から多く分離された12F型の株は、その多くがgPISP(pbp2b変異)であり、PFGEパターンはほぼ同一であった。

【結論】PCV7とPPV23はIPDを防御する上で有用であると結論される。また、既にPCV7が導入された欧米においては、それらに含まれない型の肺炎球菌の増加が問題となっており、本邦でのPCV7導入後においても継続的な疫学調査が必要であることが示唆される。

#### O-057. *Streptococcus milleri* groupによる敗血症例の臨床的解析

獨協医科大学病院臨床検査部<sup>1)</sup>、同 感染防止対策課<sup>2)</sup>、同 臨床検査医学<sup>3)</sup>

樽川 友美<sup>1)</sup> 鈴木 弘倫<sup>1)</sup> 岡本 友紀<sup>1)</sup>  
山本 芳尚<sup>1)</sup> 奥住 捷子<sup>2)</sup> 吉田 敦<sup>1)2)3)</sup>  
菱沼 昭<sup>3)</sup> 家入蒼生夫<sup>3)</sup>

【はじめに】*S. milleri* group(*Streptococcus intermedius*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*)はヒトの口腔内常在菌であるが、誤嚥性肺炎、肺膿瘍、膿胸などの呼吸器感染症や嫌気性菌感染症・混合感染症の起菌菌として重要な菌である。今回、我々は血液培養から本菌群が検出された敗血症例について臨床的背景の解析を行ったので報告する。

【材料および方法】2004年1月~2008年3月までに血液培養から*S. milleri* groupが検出された15症例を対象とした。薬剤感受性試験は、日本化学療法学会標準法に準拠し、

微量液体希釈法で12薬剤 (PCG, ABPC, CTM, CTX, CDTR, FMOX, PAMP, EM, CLDM, LVFX および VCM) のMICを測定した。同定方法はBD BBLCRYSTAL GP (日本ベクトンディッキンソン) 同定検査キットを用いた。

【結果】15症例の患者背景は、年齢3歳から91歳 (平均59.9歳)、男女比は男性12名 (80.0%)、女性3名 (20.0%) で男性が圧倒的に多かった。疾患別では、胆管炎や腹膜炎などの消化器疾患が7例 (46.7%) と最も多く、次いで肺化膿症や肺炎などの呼吸器疾患が5例 (33.3%)、その他3例 (20.0%) であった。化学療法が施行された症例は5例であった。予後は原疾患による死亡が5例、軽快が10例であった。消化器疾患では死亡が3例、軽快が4例であった。使用薬剤はセフェム系9例、カルバペネム系6例、ペニシリン系2例、アミノグリコシド系1例、マクロライド系1例、その他2例であった。

【まとめ】胆道感染や化学療法を受け消化管粘膜が薄くなっている状態から bacterial translocation を起こし、敗血症に至った症例があり、菌の侵入門戸として消化器が最も多かった。今日まで肺膿瘍や膿胸などの呼吸器感染症の起原菌として注目されてきたが、侵入門戸として上気道～消化管からの感染も視野にいれ、敗血症の起原菌として注意していく必要がある。

#### O-058. 当院における MRSA 菌血症例の臨床的検討

長崎大学医学部・歯学部付属病院検査部<sup>1)</sup>、同感染制御教育センター<sup>2)</sup>、同 第二内科<sup>3)</sup>

柳原 克紀<sup>1)2)3)</sup> 栗原慎太郎<sup>2)3)</sup> 本田 章子<sup>2)</sup>  
安岡 彰<sup>2)</sup> 河野 茂<sup>3)</sup>

【目的】MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) は、院内感染症の重要な原因菌であり、その菌血症は一般的に予後不良である。今回我々は、当院におけるMRSA菌血症の現状を把握する目的で臨床的検討を行ったので報告する。

【対象と方法】当院にて2006年1月から2007年12月までの2年間で、血液培養よりMRSAが分離された症例34例を対象とした。基礎疾患、血流への侵入門戸、選択された抗MRSA薬ならびに予後などに関して検討した。

【結果】34症例の平均年齢は56.9歳であり、男性が18例、女性は16例であった。平均体温は38.5℃、平均白血球数は10,703/μL、平均CRP値は11.35mg/dLであった。MRSA菌血症における基礎疾患で、最も多かったものは悪性新生物 (10例) であり、腫瘍の摘出部位やその周囲からもMRSAが分離された。また肺炎 (8例) から菌血症へ移行するものも多く、喀痰や気管チューブなどの気道からMRSAが分離されていた。予後不良の症例が多く、9例 (26.5%) が死亡していた。第一選択薬は、LZD (リネゾリド) 10例、TEIC (テイコプラニン) 9例、VCM (バンコマイシン) 3例、ABK (アルベカシン) 2例であったが、抗MRSA薬を変更しながら、長期投与される症例も認められた。LZD投与群の生存率が80% (8/10) と最も高かった。

【考察】MRSA菌血症の多くが手術後の術創 (15例) や肺など臓器の炎症部位 (12例) から血流感染へと進展したものであった。MRSA菌血症の死亡率は26.5%であり、感染予防の重要性が示唆された。第一選択薬としてLZDが選択されている理由としては、前医で他の抗MRSA薬が投与され無効であった症例や肺炎などの重症例が含まれていることが考えられた。また、抗菌薬の効果が発現される前に基礎疾患が原因で死亡した症例も認められており、抗菌薬の評価にはもう少し詳しい解析が必要である。

(非学会員共同研究者：原由希子、上平 憲)

#### O-059. 1998～2007年に経験した小児および成人のGBS深部感染症58例の臨床的・細菌学的検討

西神戸医療センター小児科<sup>1)</sup>、同 臨床検査技術部<sup>2)</sup>

松原 康策<sup>1)</sup> 山本 剛<sup>2)</sup>

【目的】わが国における全年齢層の深部GBS感染症の臨床的細菌学的特徴を検討する。

【対象と方法】1998年から2007年に当院で診断・治療を受けたGBS深部感染症患者を対象とした。深部感染症は血液や脳脊髄液などの無菌部位及び軟部組織からのGBS分離患者と定義した。抗生物質感受性は微量液体希釈法によった。

【結果】発症患者は小児で6例、成人で51例・52 episodes (再発例1例) であった。年齢分布は、小児例は全例生後3カ月未満 (早発型/遅発型: 1/5例) であった。成人例は29～90歳 (平均62.2歳, M/F: 27: 24) で、65歳以上は24例 (46%) を占めた。成人発症例は前半5年 (12例) から後半5年 (40例) に3.3倍増加した。疾患内訳は、小児例: 敗 (菌) 血症 (2例)、髄膜炎 (4)、成人例: 軟部組織炎 (蜂窩織炎、筋膜炎等) (17)、感染巣なし敗血症 (12)、ueosepsis、軟部組織炎+骨髄炎、褥瘡、肛門周囲膿瘍、腹腔内膿瘍 (各3)、髄膜炎、敗血症+心膜炎、敗血症+軟部組織炎 (各2)、扁桃周囲膿瘍、硬膜下膿瘍 (各1) であった。成人例は背景疾患を有する割合が高く (47/52)、糖尿病 (25)、悪性腫瘍 (12) が多かった。死亡率は成人例で8/52 (15%)、成人敗血症例で7/19 (37%)、小児例で1/6 (17%) であった。抗生物質感受性は、PcGには全菌感性であり、EM、CLDMには各々1菌、2菌の耐性を認めた。血清型はIa-VIIIと幅広く分布し、Ib、III型の頻度が高かった。日本固有の血清型のVI、VIIIも各2例存在した。

【考察・結論】GBSは幅広い年齢層に種々の深部感染症を引き起こす重要な菌種であり、特に成人においてはここ10年で著増している。この増加傾向は諸外国からの報告と一致する。発症危険因子として管理不良 (HbA1c>8%) の糖尿病 (18/23) が重要であった。本研究は単施設としては最も多症例での長期観察期間を持つ臨床研究である。全年齢層で未だ予後不良であり、今後、垂直感染予防の徹底、病気の周知、糖尿病の厳重な管理などの改善策が必要である。

### O-060. MRSA 血流感染症におけるバンコマイシン低感受性（ヘテロ耐性，BIVR）分離株の年次推移と臨床的意義

福岡大学病院腫瘍血液感染症内科

高田 徹，尾畑由美子，田村 和夫

【背景】近年，欧米を中心に MRSA 血流感染症における分離株のバンコマイシン（VCM）低感受性と治療失敗との関連を示す報告が散見される。

【目的】MRSA 血流感染症においてバンコマイシン低感受性（ヘテロ耐性（h-VISA）， $\beta$ -lactam antibiotic induced VCM resistant MRSA（BIVR））を示す分離株の年次推移を調査し，臨床的意義を検討する。

【方法】1987～2007年に福岡大学病院入院患者血液から分離された167例167株のMRSA血液分離株を対象とした。h-VISAはMacro Etestとポピュレーション解析により，BIVRはMu3寒天培地を用いて各々スクリーニングを行った。各分離例の臨床像はカルテによる後方視的研究により行い，生命予後は菌の血液分離後30日以内の死亡率で測定した。

【結果】年次推移ではここ数年h-VISA株は増加傾向，BIVR株は減少傾向が認められた。h-VISA株は全株agr II/SCCmec IIであった。BIVR株もagr II/SCCmec IIが主体を占めたが，一部agr III/SCCmec type IVであった。BIVR株，h-VISA株共にagr活性陰性株が中心を占めた（ $p < 0.01$ ）。h-VISA（+）/BIVR（+）株の分離例の生命予後は他株分離例に比べ生命予後が不良であった（ $p = 0.031$ ）。治療別の予後ではVCMと $\beta$ -ラクタム薬を併用時に，BIVR（+）株分離例は，BIVR（-）分離株よりも生命予後不良例が多かった（85.7% vs 36.0%， $p = 0.027$ ）。

【結論】MRSA血流感染症例においてBIVR（+）株はVCMと $\beta$ -ラクタム薬併用時に予後に影響を与える可能性が示唆された。h-VISA株の中でもBIVR（+）とBIVR（-）では病原性が異なる可能性がある。

### O-061. 適切な抗菌薬治療は重症敗血症の予後を改善するか？

日本医科大学千葉北総病院救命救急センター

齋藤 伸行

【背景】Surviving Sepsis Campaign Guideline 2008では，重症敗血症症例に対して診断後1時間以内の抗菌薬投与を推奨している。我々は診療開始後6時間以内に診断し，適切な抗菌薬治療を行うことを目標としている。

【目的】重症敗血症に対する適切な抗菌薬治療が予後を改善するかを検証すること。

【対象・方法】2005年1月～2008年9月に当院救命救急センターICUで48時間以上診療した重症敗血症患者（Severe Sepsis/Septic Shock）101例を対象とした。生存群，死亡群の2群に分け患者背景，起原菌，抗菌薬治療，予後について遡及的に比較検討した。

【結果】平均年齢66.6±14.8歳，平均APACHEIIスコア

21.9±7.6，SOFAスコア8.9±3.9，死亡率24.7%であった。生存群（76例）vs死亡群（25例）年齢：64.8vs72（ $p = 0.038$ ），Septic Shock：71%vs96%（ $p = 0.012$ ），ARDS：27.6%vs68%（ $p = 0.001$ ），適切な抗菌薬治療：56.5%vs52%（ $p = 0.817$ ），院内肺炎：26.3%vs56%（ $p = 0.013$ ）であった。多変量解析による予後因子の検討では，年齢；OR=0.95（ $p = 0.024$ ，95%CI：0.91-0.99），ARDS；OR4（ $p = 0.024$ ，95%CI：1.19-13.4），院内肺炎；OR1.72（ $p = 0.38$ ，95%CI：0.51-5.8），Septic Shock；OR7.55（ $p = 0.064$ ，95%CI：0.89-64），適切な抗菌薬治療；OR0.75（ $p = 0.615$ ，95%CI：0.25-2.25）であった。

【考察】今回の検討では適切な抗菌薬治療は予後に影響を及ぼさなかった。年齢，ARDSが独立した予後因子であった。

【結語】適切な抗菌薬治療は，重症敗血症の予後因子とはならない。

### O-062. プロカルシトニン値が高値を示した症例の臨床像についての検討

長岡赤十字病院感染症科<sup>1)</sup>，同 呼吸器内科<sup>2)</sup>

西堀 武明<sup>1)</sup> 鈴木 信明<sup>2)</sup> 江部 佑輔<sup>2)</sup>

【はじめに】プロカルシトニン（以下PCT）は，敗血症に特異的なマーカーであることが知られている。CRPやTNFやIL-6などの炎症性サイトカインは，細菌感染以外の他の疾患でも上昇することが知られている。近年，PCTを測定することにより，細菌感染症による敗血症の病態を把握することが可能となり，その値から重症度を推測することも行われている。今回，PCT値が高値を示した症例の臨床像につき，検討した。

【方法】2007年11月から2008年10月の間で，PCT値が10ng/mL以上を示した症例の，背景，炎症所見，転帰について検討した。

【結果】期間中にPCT値が10ng/mL以上を示した症例は69例であった。起原感染症としては，尿路感染が25例，肺炎が15例，肝胆道系感染が11例と多かった。感染の原因と考えられた起原菌は，大腸菌，肺炎桿菌，緑膿菌，黄色ブドウ球菌，肺炎球菌が多かった。血液培養は17例で陽性であった。検出菌では，肺炎桿菌6例，大腸菌4例が多かった。24例は血圧低下を示し，敗血症性ショック状態であった。早期に抗菌薬治療が行われ，生存60例，死亡9例であった。

【考察】PCT値が高値を示す症例では，重篤な病態を示すものが多く，臨床像を反映した結果となっていた。原因疾患としては，尿路感染や肝胆道系感染が多く，血液培養検出菌もグラム陰性菌が多い傾向を示していた。しかし，起原菌としては，肺炎球菌や黄色ブドウ球菌も検出されており，グラム陽性菌の重症感染でも上昇することが示された。敗血症性ショックの状態の場合もあり，PCT値が高値を示す症例に対しては，早期に起原菌に対する的確な抗菌薬療法を施行することが重要であると考えられた。

### O-063. 敗血症の早期重症度判定におけるプロカルシト

## ニンキットの有用性についての検討

神戸大学大学院医学研究科内科学講座へき地医療学分野<sup>1)</sup>、公立豊岡病院総合診療科<sup>2)</sup>

見坂 恒明<sup>1)</sup> 下敷領美保<sup>2)</sup> 北尾 章人<sup>2)</sup>  
林 宏樹<sup>2)</sup> 高部 倫敬<sup>2)</sup>

【背景】プロカルシトニン (PCT) 定量測定は敗血症の重症度判定に有用とされるが、分析装置の関係上、一般病院での普及は不十分であり、その普及には簡便かつ迅速な測定法が不可欠である。

【目的】イムノクロマト法を用いたプロカルシトニンキットによる PCT の半定量測定が敗血症の早期重症度判定に有用かを検討する。

【方法】公立豊岡病院総合診療科において 2008 年 6 月から 10 月の期間、受診時に全身性炎症反応症候群 (SIRS) の診断基準 4 項目中 2 項目以上を満たし細菌感染症と診断または疑診した連続入院症例を対象に、プロカルシトニンキットによる PCT 測定値と最終的な重症敗血症・敗血症性ショック・感染症 DIC の有無、AT III 値、急性期 DIC 診断基準 (日本救急医学会) の各検査値、重症度評価指標 (APACHE II, SOFA score) との関連を調査した。

【成績】94 例中 89 例が最終的に感染症 (敗血症) と診断された (年齢  $76.2 \pm 13.6$  歳)。A 群: PCT < 0.5: 21 例及び  $0.5 \leq \text{PCT} < 2$ : 14 例, B 群:  $2 \leq \text{PCT} < 10$ : 15 例, C 群:  $10 \leq \text{PCT}$ : 39 例であった。A~C 群でそれぞれ重症敗血症 (ショックの有無を問わない) は 4 例 (11%), 5 例 (33%), 27 例 (69%), 敗血症性ショックは 0 例 (0%), 1 例 (6%), 20 例 (51%), 感染症 DIC は 1 例 (2%), 4 例 (26%), 19 例 (48%), 死亡は 0 例, 0 例, 4 例であった。AT III 値, 急性期 DIC 診断基準の点数, APACHE II score, SOFA score において, おおのすべての項目で A 群と B 群では有意差を認めなかったが, A 群と C 群および B 群と C 群の間に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。

【結論】プロカルシトニンの半定量測定, とりわけ PCT 値 10 以上は, 敗血症の早期重症度判定に有用であった。今後, 一般病院に普及することで, 重症感染症の早期診断, 後方病院への早期搬送に寄与することが期待される。

(非学会員共同研究者: 石田岳史)

## O-064. ALI/ARDS 症例におけるプロカルシトニン測定の有用性の検討

公立陶生病院呼吸器アレルギー内科

横山 裕, 片岡 健介, 加藤 景介  
西山 理, 木村 智樹, 近藤 康博  
谷口 博之

【背景】プロカルシトニン (PCT) は細菌感染に特異的なマーカーであり, またその重症度を反映することから注目を集めている。

【目的】当院の ALI/ARDS 症例におけるプロカルシトニンの有用性を検討する。

【対象】平成 19 年 11 月から平成 20 年 9 月の間に当院において ALI/ARDS と診断し細菌感染の有無が明らかになっ

た症例で, 診断時に血清 PCT を測定された 22 例。

【方法】A 群: 臨床的に細菌感染を有すると判断された群, B 群: 臨床的に細菌感染を認めないと判断された群の 2 群に分類し, 感染の有無が明らかではない例は除外した。A 群と B 群について APACHE2, SOFA, WBC, CRP, BALF 好中球分画, PCT 値などの比較検討を行った。

【結果】全 22 例の患者背景は, 年齢  $69.0 \pm 5.8$ , 男性 15/女性 7, RR  $26.8 \pm 6.3$ , HR  $99.8 \pm 20.2$ , mBP  $88.3 \pm 14.8$ , BT  $37.3 \pm 1.2$ , WBC  $12395 \pm 8256$ , CRP  $16.9 \pm 10.2$ , KL-6  $820.3 \pm 721.1$ , D ダイマー  $35.0 \pm 102.3$ , P/F  $161.7 \pm 67.0$ , APACHE II  $17.0 \pm 5.5$ , SOFA  $5.1 \pm 2.9$ , 90 日死亡率 40.9%。A 群における主な起因菌は *Streptococcus pneumoniae* 4 例, *Klebsiella pneumoniae* 3 例, *Haemophilus influenzae* 2 例, *Escherichia coli* 2 例, その他少数であった。B 群の内訳は間質性肺炎急性増悪 6 例, 肺結核 2 例, 肺胞出血 1 例, 急性膵炎 1 例であった。両群の比較では PCT2+ (2.0ng/mL) 以上 (10 例 vs 1 例,  $p = 0.0006$ ) と BALF 好中球分画 ( $76.7 \pm 15.0$  vs  $30.8 \pm 25.7$ ,  $p = 0.0123$ ) で有意差を認めた。PCT のカットオフ値を 2+ (2.0ng/mL) とすると細菌感染を検出する感度は 83.3%, 特異度は 90.0% であった。非細菌感染群である間質性肺炎や結核では 1 例を除き PCT2+ (2.0ng/mL) 未満であった。

【結語】PCT は ALI/ARDS における細菌感染の診断に有用であった。PCT2+ (2.0ng/mL) 未満であれば間質性肺炎急性増悪やウイルス感染, 真菌感染等の細菌感染以外の疾患を鑑別診断に上げる必要があると考えられる。

## O-065. 小児の CRP 高値となる疾患における血中プロカルシトニン測定の有用性の検討—肺炎, アデノウイルス感染症, 川崎病における検討—

新潟県立新発田病院小児科

大石 智洋

【目的】重症細菌感染症のマーカーとして有用とされる血中プロカルシトニン (PCT) 測定について, 小児科領域において CRP 高値となる疾患として, 肺炎, アデノウイルス感染症, 川崎病について, PCT 測定の臨床的意義につき検討した。

【方法】2007 年 1 月より 2008 年 7 月にかけて新潟県立新発田病院を受診した小児のうち, 肺炎, アデノウイルス感染症, 川崎病と診断された症例を対象とし, 急性期の血中 PCT を測定し, CRP やその他の臨床データと比較し検討した。

【成績】肺炎 19 例, アデノウイルス感染症 13 例, 川崎病 22 例について検討した結果, PCT の平均 (範囲) ng/mL は, 肺炎が  $1.5 (< 0.1 \sim 13.0)$ , アデノウイルス感染症が  $0.9 (< 0.1 \sim 3.5)$ , 川崎病が  $2.0 (< 0.1 \sim 3.9)$  であった。PCT 0.5ng/mL 以上を陽性, 2.0ng/mL 以上を強陽性とする, 陰性例, 陽性例, 強陽性例は, 肺炎では 12 例 (63%), 4 例 (21%), 3 例 (16%), アデノウイルス感染症では 10 例 (77%), 2 例 (15%), 1 例 (8%), 川崎病では 8 例 (36%),

7例 (32%), 7例 (32%)であった。また、肺炎例において、CRP値があまり高くないが好中球の著明な上昇を認める、病初期に採取された例で、PCTとCRPとの乖離を認めた。

【結論】以上の結果より、小児のCRP高値の症例において、肺炎例では、PCT陽性により、CRP値よりも細菌性肺炎をより強く疑うための有用な指標となり、アデノウイルス感染例では、PCT陰性により、CRP値よりも細菌の混合感染を否定するための有用な指標になりうると考えられる。しかし、川崎病では陽性6割、陰性4割と一定の傾向が得られず、川崎病において、CRP値よりもPCT値が有用であるという見解は、今回の検討においては得られなかった。

#### O-066. 関節リウマチ患者における感染症マーカーとしての好中球上CD64分子とプロカルシトニンの有用性の比較検討

国立病院機構相模原病院リウマチ科<sup>1)</sup>、同 臨床研究センターリウマチ性疾患研究部<sup>2)</sup>、(株)リプロセル<sup>3)</sup>

松井 利浩<sup>1)</sup> 小宮 明子<sup>2)</sup>

戸口 洋一<sup>3)</sup> 細山 剛<sup>3)</sup>

【目的】炎症性疾患患者において、一般的な感染徴候である発熱や炎症マーカー (CRP, 血沈) の上昇は原病でも認められるため、原病の増悪と感染症合併との鑑別に苦慮することが少なくない。我々はこれまでに、関節リウマチ (RA) 患者において、末梢血好中球上CD64分子定量が、原病の活動性に左右されない、有用な感染症マーカーであることを報告してきた (J Rheumatol. 2006; 33: 2416)。今回、感染を合併したRA患者において、好中球上CD64分子と、すでに保険収載されているプロカルシトニン (PCT) を同時に測定し、その有用性を比較検討した。

【方法】RA治療中、後に病原体を同定しえた感染症を合併した11例において、感染症治療開始前に末梢血を採取した。好中球上CD64分子は採取同日にフローサイトメーターにて測定 (カットオフ値は2000 molecules/cell)、血清は-20°Cで保存し、後日、外注にて血清中PCTを測定した。起因菌は、MRSA 1例、MSSA 1例、*Pseudomonas aeruginosa* 3例、*Escherichia coli* 1例、*Streptococcus pyogenes* 1例、*Mycobacterium tuberculosis* 2例、*Serratia marcescens* 1例、MAC+ *Klebsiella ornithinolytica* 1例。

【結果】好中球上CD64分子は8例 (72.7%)、PCTは3例 (27.3%)で陽性であった。CD64およびPCTの両者が陰性の2例はMRSA肺炎 (CD64: 996, PCT<0.1, CRP: 0.86)と肺結核患者 (同じく1310, <0.1, 2.55)、両者陽性の2例は、肺炎 (15856, 1.3, 21.48)と気管支炎 (4109, 0.7, 23.22)でいずれも*P. aeruginosa*によるものであった。CD64陰性でPCTのみ陽性であった1例は、*E. coli*による腎盂腎炎+sepsis症例 (1985, 1.2, 8.98)であったが、CD64はカットオフ値をわずかに下回るだけであった。

【考察】RA患者における感染症検出には、プロカルシトニンよりも好中球上CD64分子測定の方が有用なマーカーであった。しかし、PCTのみが陽性であった症例もあり、今後、症例数を増やして検討を続けていきたいと考えている。

#### O-067. *Bacillus cereus* 菌血症の臨床的検討

神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科・感染症科・ICT

林 三千雄, 村瀬 公彦, 富井 啓介

西村 尚志, 江藤 正明, 竹川 啓史

三木 寛二, 春田 恒和, 石原 享介

*Bacillus cereus* は通性嫌気性の芽胞形成菌であり、土壌、水、空気中などの自然界に広く分布する。食中毒の原因菌として問題となるが、近年ではリネン汚染による敗血症事例が報告されている。

【方法】2007年1月から2008年10月までに血液培養より*B. cereus*が検出された症例のうち、複数セットすべてから同菌が検出された症例をbacteremia例、複数セットのうち一部の培養にしか培養されなかった症例をcontamination例、1セットしか採取されなかった症例をunknown例に区分し、bacteremia群に対してcontamination群をコントロールとして症例対照研究を行った。

【結果】血液培養より*Bacillus cereus*が検出された症例は33例、32患者であり、bacteremia群は12症例 (11患者)、contamination群は13症例、unknown群は8症例であった。診療科別では双方とも免疫血液内科、呼吸器内科の順に多かったが両群間に偏りは認められなかった。血液培養採取時の輸液製剤に注目するとbacteremia群で有意にアミノ酸含有糖電解質液の使用が多く、糖電解質液 (維持輸液) や乳酸リンゲル液ではその傾向が認められなかった。混注や投与速度について検討を行ったが両群間には認められなかった。さらにアミノ酸加糖電解質液の滴下速度が60 mL/h以下のものとそれ以外そうでないものに分けると両群間の差はさらに強いものとなった。

【考察】輸液製剤中の細菌の発育に関して谷村らが「各種栄養輸液製剤の汚染リスクに関する検討」を報告しており、アミノ酸含有糖電解質液において*B. cereus*増殖スピードが最も著明であるとしている。当日は当院における*Bacillus cereus*の環境中からの培養の結果とあわせて報告する。

#### O-068. 当院で発生した*Bacillus cereus*菌血症アウトブレイクについての報告

石川勤労者医療協会城北病院内科

松島 実

当院では、2008年3月より血液培養からの*Bacillus cereus*の検出が増加し、7月以後複数セットの血液培養から*B. cereus*が検出され真の菌血症と判断される症例が7例認められたため、アウトブレイクと判断し、その原因について調査を行った。調査の結果は、これまでの旭川医科大学、自治医科大学などからの報告の通り、リネン類の

汚染と、手指消毒の不徹底が原因と判断し、対応を行った。真の菌血症と判断した7例については、すべて中心静脈および末梢静脈のラインからの感染と考えられたが、特に末梢静脈ラインからの感染が多く認められた。7症例では末梢血管確保が困難であったことが共通しており、皮膚常在細菌として *B. cereus* が増加したと重なり、汚染しやすい状況があったことが考えられた。これら7例は抗菌薬での治療を必要としたが、治療が奏功せず死亡した例が1例あった。治療は全症例で第1選択としてバンコマイシンを使用した。1例では、バンコマイシン投与にも関わらず菌血症が持続し、カルバペネムを併用することを必要とした。検出された *B. cereus* の感受性をみると、全ての症例で感受性であった抗菌薬は、イミペネム、アミノグリコシド、バンコマイシンで、ペニシリン系とセフェム系、及びクリンダマイシンは耐性もしくは中等度耐性の結果であった。

#### O-069. 悪性腫瘍に合併した *Bacillus cereus* 菌血症 13 例の臨床細菌学的検討—最近の増加の背景について—

千葉県がんセンター腫瘍血液内科<sup>1)</sup>、同 臨床検査部<sup>2)</sup>、同 感染制御チーム<sup>3)</sup>

酒井 力<sup>1)3)</sup> 里村 秀行<sup>2)3)</sup> 尾高 郁子<sup>2)3)</sup>

【背景】 *B. cereus* は芽胞を形成するグラム陽性桿菌で、環境に遍在している。近年、免疫不全宿主における本菌の病原性が注目されている。われわれの施設で最近 *B. cereus* 菌血症が増加している。

【方法】 血液から *B. cereus* が分離され、敗血症の臨床像を呈した患者の臨床所見と検査所見を検討した。

【成績】 千葉県がんセンターで2006年7月から2008年7月までに13例の悪性腫瘍患者が *B. cereus* 菌血症を合併した。患者の年齢は54~80歳(中央66)、男:女は12:1。基礎疾患は脳腫瘍3例、胆管癌2、上顎癌・食道癌・胃癌・肺癌・肝癌・腎癌・悪性リンパ腫・急性骨髄性白血病が各1。発症時期は入院第5~216病日(中央31)。発症前1カ月以内に手術5例、癌化学療法5、中心静脈カテーテル3、抗菌薬(全てセフェム)投与8で、抗菌薬投与後3~26日(中央8)で菌血症が発症した。発症時の発熱は38.7~40.3℃(平均39.5)、CRP値は2.6~39.3mg/dL(中央8.8)、好中球数100以下~39,800/ $\mu$ L(中央7,100)。1例に一過性のショックを認めた。菌血症に対して全例で抗菌薬(IPM/CS 5例、MEPM 4、SBT/CPZ 2、FMOX 1、SBTPC 1)が投与され、12例は改善したが1例は死亡した。髄膜炎を併発したのは死亡した1例のみであった。その死亡例は脳腫瘍の患者で Ommaya reservoir が留置されており、化学放射線療法中に敗血症と髄膜炎を発症し、MEPM に反応せず3日後に髄膜炎で死亡した。13例の血液から分離された *B. cereus* は *in vitro* で全株が PCG、ABPC、CEZ、CTM、CFPM に感受性無く、全株が IPM/CS、FOM、LVFX、VCM に感受性を示した。

【考察】 *B. cereus* 菌血症は病院感染症であり、髄膜炎併発は予後を左右する危険因子である。菌血症発症前に *B.*

*cereus* に無効なセフェムが投与されていた8例では定着していた *B. cereus* がセフェムによって選択され増殖して菌血症を起こした可能性が大きい。最近、われわれの施設ではセフェムが濫用されており、*B. cereus* 菌血症の増加の一因と思われる。

#### O-070. *Helicobacter cinaedi* と *Helicobacter fennelliae* による菌血症 9 症例の解析

帝京大学医学部附属病院中央検査部<sup>1)</sup>、同 微生物学講座<sup>2)</sup>、同 内科学講座<sup>3)</sup>、岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野<sup>4)</sup>

浅原 美和<sup>1)</sup> 川上小夜子<sup>1)</sup> 斧 康雄<sup>2)</sup>  
山村麻倫子<sup>3)</sup> 藤崎 竜一<sup>3)</sup> 古賀 一郎<sup>3)</sup>  
西谷 肇<sup>3)</sup> 太田 康男<sup>3)</sup> 宮澤 幸久<sup>1)</sup>  
大楠 清文<sup>4)</sup>

【目的】 *Helicobacter* 菌血症について検討した。

【方法】 対象は2003~2008年に当院で血液培養から *Helicobacter* 属が分離された9症例で、菌種の同定にはPCR法と23S rRNAのシーケンス法を用いた。薬剤感受性はEtestを使用しABPC、CCL、CTX、IPM、EM、CAM、LVFXのMICを測定した。患者症例はカルテ調査を実施した。

【結果】 遺伝子解析の結果、8株が *H. cinaedi*、1株が *H. fennelliae* と同定された。薬剤感受性成績はABPC: 0.125~1 ( $\mu$ g/mL)、IPM: 0.008~0.016、CCL: 0.5~64、CTX: 0.125~32、EMは全株>256、CAM: 16~>256、LVFX: 8~32>であった。基礎疾患は自己免疫疾患3例、慢性腎不全2例、十二指腸潰瘍穿孔腹膜炎、慢性心不全、肝硬変、うつ病が各1例であった。うち3例が下肢蜂窩織炎を有し、HCV陽性者が3例、うつ病+うつ状態が3例に見られた。また、3例では再燃があり、1例は便からも *H. cinaedi* が検出された。自己免疫疾患の1例では、菌血症の2カ月前に右結腸腸管動脈破裂で右半結腸切除を受けていた。血液培養採取時のCRPは3例が<1(mg/dL)、5例が1~10、1例が>10であり、WBCは1例が2,900(/ $\mu$ L)、5例が5,400~7,700、3例が>10,000であった。4例にはステロイドが前投与されていた。治療にはABPC、CEZ、CTRX、AZT、BIPM、DRPM、PZFXが使用され予後は良好であった。また2例では抗菌薬の使用なく改善がみられた。

【考察】 *Helicobacter* 属による菌血症はあまり重症化しないものの再燃性があり、不明熱やうつ病などと診断された症例もみられた。また、ABPC、IPM以外は耐性株が多く、治療薬の選択には注意が必要と思われる。

#### O-071. Septic Pulmonary Embolism 症例の臨床的検討

東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

佐野 剛、岩田 基秀、伊藤 貴文  
鑄木 教平、後町 杏子、山越 志保  
石田 文昭、小林美奈穂、阪口 真之  
佐藤 大輔、杉野 圭史、草野英美子  
磯部 和順、坂本 晋、高井雄二郎

本間 栄

【目的】 Septic Pulmonary Embolism (以下 SPE) の臨床像、画像所見の特徴を検討する。

【対象および方法】 2004年1月より2008年10月までに、臨床経過、画像所見、および血液培養より起炎菌が同定された SPE 確診例と、血液培養からは菌の分離はされなかったが、臨床的に SPE と診断した疑い例を対象とし、患者背景、画像所見、起炎菌および治療・予後について検討した。

【結果】 症例は全9例(確診例:6例, 疑い例:3例)で、男性7例, 女性2例であった。平均年齢は54.2歳であり、基礎疾患として糖尿病2例, Behcet's病1例, 再生不良性貧血1例を認め、ステロイド長期投与症例は2例であった。SPE 診断までの期間は平均14.4日であり、感染源は皮下膿瘍, 膿胸, カテーテル感染が2例ずつ, 口腔内膿瘍, 感染性心内膜炎, 骨髄炎が1例ずつであった。自覚症状は発熱を88.9%に認め、その他, 呼吸困難33.3%, 咳嗽22.2%, 胸痛22.2%であった。胸部CT所見では、両側多発結節病変が全例に認められ、血管流入像77.8%, 結節病変以外の浸潤影やスリガラス陰影44.4%, 胸水33.3%, 空洞形成22.2%, 縦隔リンパ節腫大11.1%であった。起炎菌はMSSA:2例, MRSA, CNS, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus milleri*, *Prevotella* spp, *Candida glabrata*が1例ずつであった。治療は、抗菌薬単剤投与が44.6%, 2種以上の併用が55.6%, 抗菌薬の変更・追加は66.7%で行われていた。菌陰性化までは平均7.6日であったが、画像所見の正常化までには平均2.8カ月を要していた。抗菌薬以外の治療では、CHDFが2例, 手術療法が1例で、平均入院期間は52.1日, 死亡例は1例(11.1%)であった。

【考察】 SPE の起炎菌はグラム陽性球菌が多く、長期の抗菌薬投与が必要であり、画像所見の改善にも長期間を要した。

#### O-072. 本邦における急性白血球病治療時に発症したFN治療に関する実態調査結果

横浜市立大学附属病院リウマチ血液感染症内科<sup>1)</sup>, 日本成人白血病治療共同研究グループ<sup>2)</sup>

藤田 浩之<sup>1)2)</sup> 吉田 稔<sup>2)</sup> 佐野 徹明<sup>2)</sup>  
木藤 克之<sup>2)</sup> 秋山 暢<sup>2)</sup> 宮脇 修一<sup>2)</sup>

【緒言】 血液疾患に伴う発熱性好中球減少症(FN)は、重症化すると死に至ることもありその対策は重要である。Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) は、現在約200施設を擁する本邦最大の成人白血病治療研究グループである。今回われわれは、急性白血球病治療時の感染管理の現状に関するアンケート調査をJALSG内で施行し、FN治療に関する部分をまとめたので報告する。

【対象と方法】 急性骨髄性白血病寛解導入療法施行時を想定した全53の調査項目からなるアンケートを作成。2007年7月, JALSG参加187施設にアンケートを発送。9月末までに回収された結果を集計。

【結果】 134施設(72%)から回答を得た。抗菌薬投与開

始前の血液培養:時間・部位を替えて2セット採取(22%), 1セットのみ(71%)。経静脈的抗菌薬の開始時期:37度(4%), 37.5度(37%), 38度(53%)。抗菌薬種類:セフェム系単剤(53%), ペネム系単剤(21%), 抗緑膿菌ペニシリン単剤(4%), monotherapy計78%。アミノ配糖体併用combination計21%。抗MRSA薬使用時期:ハイリスク時 empiric に投与(12%), 一次治療無効時 empiric に使用(12%), 培養でグラム陽性菌が検出された場合(34%)。ガンマグロブリン製剤使用時期: empiric または一次二次治療無効時に使用(合わせて46%), 低ガンマグロブリン時に使用(13%)。真菌症治療開始時期: empiric に抗真菌治療を開始する(54%), pre-emptive (20%), presumptive (22%), 確定後(0%)。 empiric に使用する抗真菌薬: MCFG (88%)。

【考案】 本邦では2004年にFNガイドライン(Masaoka T. Clin.Infect Dis. 2004; 39: S49)が発表されたが、その後種々の抗菌薬や抗真菌薬が上市されており、改訂が必要な時期にきている。本調査結果は今後のFNガイドライン改訂に有用な情報を提供すると考えられる。

(非学会員共同研究者:三浦勝浩, 高橋正知, 重野一幸, 神田善伸, 初見菜穂子, 大西一功, 直江知樹)

#### O-073. 標準化半定量 Real-time PCR を用いた呼吸器感染症の起炎菌同定法—多施設前向き試験の結果報告— 埼玉医科大学病院呼吸器内科

平間 崇, 嶺崎 祥平, 山口 剛史  
金澤 實, 萩原 弘一

【目的】 肺炎の多くが肺炎球菌のような commensal organism (無症候で気道に存在しうる病原体) を原因とするため、PCR で検出されても起炎菌と確定できない。我々は、喀痰中のヒト細胞数と病原体細胞数の比を Real-time PCR で相対的定量することで、commensal organism を起炎菌として可能性の高い病原体(significant)と低い病原体(non-significant)とにカットオフ値で分類した(特許出願2008-052399)。またマイコプラズマのような non-commensal organism (通常は気道に存在しない病原体)も同時にPCRを実施すること(検出のみで significant)で、喀痰で20種類の病原体の包括的PCRを実施し、どれが significant であるかを同定する迅速診断キットを開発した(HIRA-TAN)。今回、前向き試験でHIRA-TANのカットオフ値の妥当性を検討した。

【方法】 2008年4月~11月にかけて多施設前向き試験を実施し、肺炎症例を連続登録した。今回は特に肺炎の起炎菌として最多の肺炎球菌を特に対象とした。

【成績】 PCR で肺炎球菌が検出された症例109例(significant 67例, non-significant 42例)。既存の方法で肺炎球菌を起炎菌と診断した症例43例。HIRA-TANで肺炎球菌を significant と判定した場合、肺炎球菌肺炎症例における起炎菌同定率(感度)は93.0%であった。また non-significant と判定した場合、肺炎球菌が検出されても起炎菌として否定できる能力(陰性的中率)は92.9%であ

た。

【結論】HIRA-TANのカットオフ値の陽性集合は既存検査陽性集合を包含する。つまりその陽性集合を治療対象群として考えて良く、治療経過もそれを支持していた。これまで喀痰PCRで起炎菌同定が困難といわれてきた commensal organismも標準化半定量法を用いれば解決可能であった。

#### O-074. 小児市中肺炎に対する Real-time PCR 法を用いた細菌とウイルスの網羅的検索

独立行政法人国立病院機構東京医療センター小児科<sup>1)</sup>、北里大学大学院感染制御科学府病原微生物分子疫学教室<sup>2)</sup>、同 感染制御科学府感染症学<sup>3)</sup>

岡田 隆文<sup>1)2)</sup> 諸角美由紀<sup>2)</sup> 松原 啓太<sup>1)</sup>

岩田 敏<sup>1)</sup> 千葉菜穂子<sup>2)</sup> 岸井こずゑ<sup>2)</sup>

砂川 慶介<sup>3)</sup> 生方 公子<sup>2)</sup>

【目的】入院治療を要した小児市中肺炎例の原因微生物をより詳細に解析すること、さらにはより適切な抗菌薬療法に寄与することを目的とし、多施設参加のARD研究会を組織してそれらの解析を行ったので報告する。

【対象と方法】2008年4月から2009年3月までに胸部レントゲン写真で肺炎と診断され、発病5日以内で入院加療となった995例を対象とした。検査材料は上咽頭ぬぐい液あるいは喀痰を用いた。real-time PCRにて、細菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌、肺炎マイコプラズマなど6菌種、ウイルスはadenovirus, rhinovirus (RhV), influenza virus (Flu) A, B, parainfluenzavirus (PIV) 1, 2, 3, RS virus (RSV), human metapneumovirus, human bocavirus (HBoV) など13種を対象とした。

【結果と考察】解析した995例の年齢分布は1歳までが全体の56.9%を占めた。全体のウイルス陽性率は50.2%であった。月別のウイルス検出率では、HBoVは4~6月、PIVは6~9月、Fluは12~4月、RSVは7月から急速に上昇した。一方、RhVはほぼ1年を通じて検出された。細菌では3歳までは肺炎球菌とインフルエンザ菌の検出率が高く、4歳以降は肺炎マイコプラズマが増加した。推定された起炎微生物は32%が細菌、21%がウイルス、28%が細菌とウイルスの混合、7%が肺炎マイコプラズマ、0.3%が肺炎クラミジアで、起炎微生物不明が12%あった。

【結語】小児市中肺炎例においてウイルスの関与は大きく、その診断と治療には季節性の流行に関する通年的な疫学調査が重要である。real-time PCRの結果は初期治療に反映させることができ、抗菌薬の適正使用に寄与できる可能性がある。

#### O-075. Real-time PCR 法による *Streptococcus agalactiae* の迅速診断法の確立

北里大学大学院感染制御科学府<sup>1)</sup>、北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室<sup>2)</sup>、同 感染症学研究室<sup>3)</sup>、旭川厚生病院<sup>4)</sup>、独立行政法人東京医療センター<sup>5)</sup>

村山 琮明<sup>1)2)</sup> 関 千鶴子<sup>1)</sup> 坂田 宏<sup>4)</sup>

岩田 敏<sup>5)</sup> 砂川 慶介<sup>3)</sup> 生方 公子<sup>1)2)</sup>

【目的】新生児の *Streptococcus agalactiae* (GBS) 感染症は、最も重篤な感染症である。このため、CDCによるGBS感染症予防ガイドラインに準拠し、本邦においても妊娠第37~39週にGBSの保菌検査が実施されている。私達は、小児の化膿性髄膜炎に対して確立したreal-time PCR法をベースにし、その中のGBS検索を保菌検査に応用できるように改変し、検査材料での有用性について検討した。

【方法】方法は、プライマーと蛍光標識したプローブを用いるreal-time PCR法である。検索遺伝子は本菌特有のdltS遺伝子とした。妊娠37~39週の受診例より採取された腔ぬぐい液を0.5mLのプロセスに懸濁後、遠心、上清を捨て去って沈渣を100 $\mu$ Lとした。その5 $\mu$ Lを培養、残りをDNA抽出に用いた。まず、mutanolysinとlysozymeを加え、37 $^{\circ}$ C、10分の溶菌操作を行った後、Extragen IIでDNAを回収した。DNAは、95 $^{\circ}$ C:10秒、50 $^{\circ}$ C:30秒、72 $^{\circ}$ C:30秒の40cycleで増幅した。

【結果】GBS検出感度は、10colony/tubeであった。サイクル数と菌数との相関は、 $r=0.990$ であった。各種の菌種を用いた特異度の検討では、非特異反応は認められなかった。今までに本方法(PCR)が実施された検査材料は83例である。このうち21例がPCRで陽性反応を示した。理論的に釣菌可能な30cycle以下の陽性反応を示したのは7例であった。実際にGBSが分離されたのは6例(7.2%)で、菌数は $10^5$ /サンプルが1例、 $10^4$ /サンプルが3例、 $10^3$ /サンプルが2例であった。

【考察】近年、再びGBSが注目されているが、新生児におけるGBS感染症を防ぐには、出産前検査によって菌の有無のみならず、菌量も把握し、除菌を含めてリスクファクターを極力減少させておく必要がある。また、特に重篤化しやすい莢膜型III, Ia, Ibの保菌者では除菌が必要である。

#### O-076. 培養陰性の血管内感染症に対する全血 broad-range PCR の有用性の検討

三重大学医学部附属病院感染制御部<sup>1)</sup>、同 中央検査部<sup>2)</sup>、三重大学医学部臨床検査医学講座<sup>3)</sup>

田辺 正樹<sup>1)</sup> 中村 明子<sup>2)</sup>

松島 佳子<sup>2)</sup> 和田 英夫<sup>3)</sup>

【目的】感染性心内膜炎や敗血症などの血管内感染症の確定診断には血液培養による起炎菌の同定が重要であるが、確定診断される前に抗菌薬が投与された場合や培養困難菌による感染例においては血液培養が陰性となる場合がある。このような培養陰性の感染症疑い症例に対する全血 broad-range PCRの有用性について検討した。

【方法】血液培養陰性の血管内感染症疑い症例13例(感染性心内膜炎疑い5例、ペースメーカー感染疑い4例、感染性動脈瘤疑い1例、人工血管感染疑い1例、原因不明の敗血症2例)を対象に無菌下で採取された全血を用いてbroad-range PCRを施行した。また血液培養陽性の血管内感染症4例(感染性心内膜炎3例、人工血管感染1例)を

positive controlとして、抗生剤投与後に血液培養陰性となった時点で全血 PCR を施行した。手術施行例に対しては摘出組織を用いて PCR を行い、全血 PCR との比較を行った。

**【結果】** 血液培養陰性の 13 例中 7 例（感染性心内膜炎疑い 3 例、ペースメーカー感染疑い 1 例、人工血管感染疑い 1 例、原因不明の敗血症 2 例）にて全血 broad-range PCR が陽性となり、遺伝子配列の解析にて起炎菌が推定された。感染性心内膜炎疑い症例 1 例と感染性動脈瘤疑い症例は全血 PCR が陰性であったが、摘出組織の PCR が陽性となった。感染性心内膜炎疑い症例 1 例、ペースメーカー感染疑い 3 例は全血 PCR が陰性で、臨床経過より感染症は否定的と考えられた。Positive control 4 例はいずれも血液培養陰性時の全血 PCR にて血液培養と同一菌を検出した。

**【結論】** 臨床的に血管内感染症が疑われる症例に対して、全血 broad-range PCR は起炎菌の推定や感染症の否定に有用と考えられた。

#### O-077. 発熱性好中球減少における細菌リボゾーマル RNA を標的とした定量的高感度逆転写 PCR 法による血中細菌検出の試み

順天堂大学医学部小児科<sup>1)</sup>、ヤクルト中央研究所基礎研究二部臨床微生物研究室<sup>2)</sup>

高田 オト<sup>1)</sup> 齋藤 正博<sup>1)</sup> 永田 智<sup>1)</sup>  
朝原 崇<sup>2)</sup> 野本 康二<sup>2)</sup>

敗血症などの重症細菌感染症では、血液培養検査による起炎菌の検出が適切な抗菌剤の選択に不可欠である。しかし、血液培養は感度のよい検査とはいえず、癌化学療法後の発熱性好中球減少症における細菌検出率は 20~30% 程度と低い。また血液培養検査では細菌によって特殊な培養法を必要とし、同定に時間を要する場合がある。我々は、より高感度でかつ迅速な血中細菌検出の手段として、細菌リボゾーマル RNA を標的とした逆転写 PCR 法による血中細菌定量法を開発した。本法では、標的細菌の 16S あるいは 23S リボゾーマル RNA に対するプライマーを設定することで、検体中の細菌を 5 時間で同定できる。原理的には検体中 1 個の細菌を検出でき、少量の検体で同時に 10 種類以上の細菌について解析可能である。今回、この方法を用いて癌化学療法施行後に発熱性好中球減少と診断された患児を対象に血中細菌の検出を試みた。血液培養検査目的の血液検体のうち 1mL より RNA を抽出し、15 種の菌群についてプライマーを設定し解析を行った。その結果、対象 23 検体中血液培養検査陽性は 4 例であったのに対し、本法では 16 検体で細菌が検出された。興味深いことにこの 16 検体のうち 10 検体では複数の細菌が検出された。本法は、検出菌が限定されるものの、血液培養検査に比べより高い感度で迅速に血中の細菌を同定・定量することが可能であった。現在細菌 DNA を用いた従来の PCR 法と感度を比較検討中である。抗菌剤に対する感受性検査は行えないが、培養法と組み合わせることで重症細菌感染

症の早期診断と抗菌剤選択に有用であると考えられた。

(非学会員共同研究者：辻浩和・太田俊久)

#### O-078. 細菌感染症における有用な治療マーカー：単球上トール様受容体 2 の定量化方法の開発

株式会社ビー・エム・エル先端医療開発部<sup>1)</sup>、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科先端医療開発学部<sup>2)</sup>、鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学<sup>3)</sup>

大葉龍太郎<sup>1)2)</sup> 折原 弘治<sup>3)</sup>

**【背景】** トール様受容体（以下、TLR）は、細菌やウイルスの構成成分を認識する重要な受容体として発見されたが、近年、敗血症患者の末梢単球において TLR2 が mRNA、蛋白質レベル共に増加していることが報告された。細菌感染治療においては患者の全身状態や CRP などの血液炎症マーカーを総合的にみて、慎重にその抗生剤中止時期を判断するが、特に易感染患者の場合、完治困難なケースも多く、再発する症例は少なくない。一方、不必要な効性剤投与期間の延長は腎障害などの副作用の発症につながることもあり、抗生剤の効果判定や適切な投与中止時期に関して指標となる新たなマーカー開発が求められている。

**【目的】** 細菌感染患者の臨床経過に伴い、末梢単球上 TLR2 発現量を経時的に測定し、TLR2 発現量変化の臨床的意味を検討すること。

**【方法】** 一般的にフローサイトメトリーでは細胞標識条件の違い、抗体のロット差、測定装置の感度等により、異なる測定日の結果を単純に比較できないという問題がある。そこで我々は異なる濃度で組換え TLR2 蛋白質を共有結合させた標準ビーズを同時に測定することで問題解決を図った。それぞれの結合量をスキッチャードプロットにて求めた後、これを検体と同時に染色し、ビーズの平均蛍光強度から導かれる検量線を用いて被検体の抗体結合サイト数を換算した。

**【結果】** 抗生剤投与を受けた細菌感染症患者 37 名の追跡調査を行った。患者の全身状態を踏まえ、白血球数、CRP の正常化を基本に抗生剤を中止し、その 3 週間後、24 名の完治と 13 名の再発を確認した。抗生剤中止時の TLR2 数値の高さは、その後の再発率を反映しており、細菌感染症患者の治療において、末梢単球膜上 TLR2 数値は臨床上有用なマーカーであることが示された。

(非学会員共同研究者：平井博之、永田欽也、浜崎秀一、鄭 忠和)

#### O-079. 次世代シーケンサを用いた細菌感染症のメタゲノミック診断

大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センターゲノム病原細菌学

飯田 哲也

**【目的】** いわゆる次世代 DNA シーケンサは数時間で 100 Mb 以上の配列を決定する能力をもつ。我々は次世代 DNA シーケンサを用いた病原細菌の迅速同定と性状解析を目指

したシステムの構築を行っている。本研究では、急性下痢症の糞便検体を次世代シーケンサを用いて解析し、病原体の直接検出を試みた。

【方法】急性下痢症を発症した患者から発症4日目（発症時）および3カ月後（回復時）に糞便を採取し、 $-80$ 度で凍結保存した。これら糞便検体からDNAを抽出し、シーケンサGS20（454 Life Sciences）に供した。得られた塩基配列のBLAST解析を行い、トップヒットしてきたDNA配列の由来する生物種をNCBI taxonomyデータベースより検索した。

【結果】下痢発症時糞便より抽出したDNAから得られた96,941配列のうち156配列が*Campylobacter jejuni*由来のDNA配列にトップヒットしたのに対し、回復時検体については得られた106,327配列のうち本菌にトップヒットするものはなかった。*C. jejuni*をターゲットとしたPCRおよび増菌を含む培養検査の結果、下痢発症時糞便中に*C. jejuni*の存在が確認された。

【考察】本研究では、次世代シーケンサを用いることにより下痢患者糞便中の病原細菌を直接検出することができた。本法は原理的に標的病原体の種類にこだわらない検出法であり、多くの病原体を単一の原理で検出できる可能性がある。また糞便のみならず喀痰や血液などさまざまな臨床検体への応用が期待できる。今後より多くの臨床検体を供試することにより、本法の有効性を検討していきたい。

#### O-080. バンコマイシン耐性腸球菌の効率的なスクリーニング方法に関する研究

国立感染症研究所細菌第二部

筒井 敦子, 鈴木 里和  
山根 一和, 荒川 宜親

【背景】バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）のアウトブレイクの際には、保菌者の迅速かつ正確な把握が必要不可欠である。VRE保菌者のスクリーニング方法には様々な検体の採取方法や培養方法があることから、我が国の臨床現場におけるVRE保菌者の効率的なスクリーニング方法について検討を行った。

【方法】埼玉県下の13医療機関において、各医療機関が2008年2月4日から同年3月28日の間の任意の1週間を選択し、入院患者全員をスクリーニング対象とした。研究協力の同意が得られた入院患者より、便検体は1回および直腸スワブは日を変えて3回採取するとともに、それぞれの検体についてVRE選択培地に直接接種する方法と増菌培養後にVRE選択培地に接種する方法の両方を行い、検体採取率や検体の採取方法、培養方法によるVRE検出率を比較検討した。

【結果】1,318名の入院患者より4,661検体が得られ、直腸スワブ3回の採取率（86%）のほうが便検体1回の採取率（76%）よりも有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。また、有意差は認められなかったものの、直腸スワブ3回のほうが便検体1回よりもVRE検出率が高かった（直腸スワブ81%、便検体63%、 $p = 0.351$ ）。便検体、直腸スワブのい

ずれにおいても、増菌培養によるVRE検出率の上昇は認められなかった。14名のVRE陽性患者のうち、4名（29%）の患者では菌量が少なく直腸スワブ1回のみ陽性であり、便検体も含めた他の検体は陰性であった。

【結論】VREの保菌者をスクリーニングする際には、対象者から日を変えて3回直腸スワブを採取しVRE選択培地に直接接種する方法が、検体採取率やVRE検出率が高く効率的であると考えられた。また、単回の検体採取では一部のVRE保菌者を見落とす可能性が示唆された。

#### O-081. POT法によるMRSA迅速疫学解析の効果について

関西医科大学附属枚方病院臨床検査部<sup>1</sup>、同 感染症管理部<sup>2</sup>

中村 竜也<sup>1,2</sup> 清水 千裕<sup>1</sup> 奥田 和之<sup>1</sup>  
中田 千代<sup>1</sup> 藤本 弘子<sup>1</sup> 宮崎 浩彰<sup>2</sup>  
松田 公志<sup>2</sup> 高橋 伯夫<sup>1</sup>

【はじめに】院内における耐性菌伝播防止は如何に早期に把握できるシステムを構築するかが重要である。特に院内感染の指標となるMRSAに対する迅速な型別はその後の感染拡大を防止できるツールの一つと考えられる。そこで今回、簡便・迅速なPCR法を利用したファージ由来ORFタイピング法（POT法）を検討・導入したので報告する。

【対象および方法】当院にて2008年6月以降にMRSA新規検出株をカシトン培地にて保存後、1週間に1~2回PCR法を実施した。POT法は鈴木らが報告した方法を改良し、 $\phi 11$ （Antirepressor）をTSST-1産生遺伝子に改良した方法にて行った。同一POT-No.が2例検出された場合には直ちに感染症管理部に報告し、伝播経路について解析を行う運用とした。伝播経路が特定できた場合には、注意勧告を行いその原因改善を求めた。運用後のMRSAの院内伝播状況結果および抗MRSA薬の使用状況について調査・解析した。

【結果】導入以降、3例の院内伝播が疑われ、POTNo.210-97、POTNo.223-87、POTNo.215-87の株であった。事例は、それぞれNICU病棟、外科およびGICU病棟、リハビリ関連の伝播であった。NICUは以前より問題視されていたが、今回の調査において、伝播の証明ができたことにより病棟における感染防御の方法を見直し、現在ではMRSAの検出は持ち込みのみとなった。外科病棟では速乾性アルコール使用の啓発、リハビリ関連では職員の教育を行うことで、その後の拡散は発生していない。他の散発事例では早期に原因を追究することで拡散には至らなかった。また、MRSAの検出が減少したことにより、抗MRSA薬の使用が最大で年平均の60%にまで抑えることができた。

【まとめ】POT法は早期にMRSA院内伝播の可能性を示唆することができ、院内感染対策に貢献でき、また数値化することで、臨床現場におけるMRSA型別の把握が可能となった。

（非学会員共同研究者：平川要、乾佐知子、原澄子、大

倉ひろ枝)

### O-082. CNSが起炎菌か contaminationか鑑別に関する検討

福井大学医学部内科学

池ヶ谷論史, 田居 克規  
岩崎 博道, 上田 孝典

【目的】 Coagulase-negative Staphylococci (CNS) はコアグラゼ陰性でマンニトを分解しないブドウ球菌群である。皮膚, 粘膜, 上気道の常在菌であるが, 血液疾患などの易感染者では, 感染症の起炎菌になり得る。最近10年間の当院血液内科病棟における血液培養検出菌を経時的に調査したところ, CNSが著明に増加していることが判明した。しかしながら, それが起炎菌か contaminationかの判定は非常に困難であり, その明確な基準も存在しない。そこで血液培養が採取されてから陽性になるまでの時間に注目し, 起炎菌判定としてのマーカーになり得るかどうか検討を行った。

【方法】 対象は2006年6月から2008年9月までの間に当院血液内科病棟において, 血液培養でCNSが検出された連続する23症例である。基礎疾患は, 急性白血病12例, 悪性リンパ腫9例, 多発性骨髄腫2例。True bacteraemiaの判定は, Bates (1997), Herwaldt (1996)らの定義に従った。

【結果】 検出されたCNSは, *Staphylococcus epidermidis* 18例(その内MRS 11例), *Staphylococcus haemolyticus* 3例(内MRS 2例), *Staphylococcus hominis* 2例であった。True bacteraemiaと判定されたのは17例(74%), contaminationと判定されたのは6例(26%)であった。血液培養陽性までの平均時間は, それぞれ13.9時間(2~32.2), 45.3時間(17~113.1)であった( $p < 0.005$ )。24時間をcut off値とすると, true bacteraemiaのマーカーとしての感度は94%, 特異度は83%, 偽陽性率17%, 偽陰性率6%, 陽性的中率94%, 陰性的中率83%であった。

【考察】 好中球減少期でのtrue bacteraemiaの定義や, まだ症例数が少ないことなどの問題もあるが, CNSが血液培養から検出され, 陽性までの時間が24時間以内の場合には, 起炎菌であることが多く, 今後有用なマーカーとなり得る可能性が示唆された。

### O-083. トシリズマブ投与中の関節リウマチ患者における感染症マーカーとしての好中球上CD64分子定量の有用性の検討

国立病院機構相模原病院リウマチ科<sup>1)</sup>, 同 臨床研究センターリウマチ性疾患研究部<sup>2)</sup>, 西野整形外科・リウマチ科<sup>3)</sup>

松井 利浩<sup>1)</sup> 小宮 明子<sup>2)</sup> 西野 仁樹<sup>3)</sup>

【目的】 抗IL-6レセプター抗体であるトシリズマブ(TCZ)は関節リウマチ(RA)治療に有用な生物学的製剤であるが, IL-6のシグナルを抑制することでCRP上昇や発熱といった感染兆候をマスクする可能性が危惧されている。我々はこれまでに, RA患者において, 末梢血好中

球上CD64分子定量が, 原病の活動性に左右されない, 有用な感染症マーカーであることを報告してきた(J Rheumatol. 2006; 33: 2416)。今回, 我々は好中球上CD64分子定量がTCZ投与中でも感染症マーカーとして有用かを検討した。

【方法】 TCZ投与中のRA患者24名において経時的にCD64値を測定し, 感染症治療中の検体を除く計301検体について検討した。測定は末梢血好中球上CD64分子をフローサイトメーターにて定量した。

【結果】 感染症は8名に計18回認められたが, CRPの陽性化は3回のみであった。CD64値のカットオフを2000 molecules/cellとすると, 感度61.1% (11検体/18検体), 特異度95.8% (271検体/283検体), 陽性適中率47.8% (11検体/23検体), 陰性適中率97.5% (271検体/278検体)であった。偽陽性12検体中3検体はTCZ投与数日内に生じる白血球減少時の検体であった。偽陰性7検体中4検体は, CD64値が2000未満だがベースラインから50%以上の発現増強を認めるものだったため, 同現象も陽性基準に加えたところ, 感度は83.3% (15検体/18検体)と上昇, 特異度95.1% (269検体/283検体), 陽性適中率51.7% (15検体/29検体), 陰性適中率98.9% (269検体/272検体)となった。

【結語】 TCZ投与により, 感染兆候がマスクされてしまうようなRA症例においても, 好中球上CD64分子定量は感染症マーカーとして有用であると考えられた。

### O-084. 細胞壁構成成分を分子標的とする病原体局在部位検出法の開発

福井大学医学部分子病理学<sup>1)</sup>, 同 内科学(1)<sup>2)</sup>, 同 腫瘍病理学<sup>3)</sup>

稲井 邦博<sup>1)</sup> 岩崎 博道<sup>2)</sup> 法木 左近<sup>3)</sup>

【目的】 抗生物質が普及した現在でも, 「人口動態統計」で死因4位に肺炎が位置するなど感染症は重要な疾患で, とくに血液・免疫疾患患者, 乳幼児, 高齢者などに発症するとしばしば重症化する。そのため第81回日本感染症学会総会会長シンポジウムで強調されていたように, 感染症の早期診断法開発に繋がる, 生体内における病原体局在部位を非侵襲的に検出できる技術の確立が急務となっている。今回, 細菌・真菌に共通する細胞壁の構成成分の基質であるN-アセチルグルコサミン(GlcNAc)に着目し, これが生体内で病原体描出のための分子標的となりうるかについて病理学的に検討した。

【方法】 *In vitro* 培養系で細菌・真菌, 並びに各種ヒトがん細胞株に, トリチウム標識GlcNAc (3H-GlcNAc)を添加し, 培養後の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。次に, 真菌・細菌を, 免疫抑制したマウスに経鼻・経口・経静脈・あるいは皮下投与して感染させ, 3H-GlcNAcが生体内で細菌・真菌に集積するかについて, オートラジオグラフィ法を用いて解析した。

【結果】 *In vitro* 実験において, 3H-GlcNAcは投与2時間までに細菌・真菌のいずれにも取り込まれたが, ヒト細胞

株では一部でごく軽度上昇したものの、ほとんどの細胞株で測定限界下限であった。また、*in vivo*において3H-GlcNAcは細菌・真菌の細胞壁内に集積する一方、マウス細胞へはほとんど取り込まれず、*in vivo*においても細菌・真菌への選択性が確認された。

【結論】GlcNAcは*in vitro*のみならず*in vivo*においても細菌・真菌の細胞壁に特異的に集積する（特許公開2008-206444）ことから、 $(^3\text{H}-)$ を $(^{18}\text{F}-)$ に変えることで、PETを利用した細菌・真菌の特異的体外診断法が確立できる可能性が示唆された。

#### O-085. LAMP法を用いた *Mycoplasma pneumoniae* 検出試薬キットの有用性の検討

国家公務員共済組合連合会三宿病院臨床検査科<sup>1)</sup>、同 呼吸器科<sup>2)</sup>

柴山 明義<sup>1)</sup> 蘇原 慧伶<sup>2)</sup>  
清田 康<sup>2)</sup> 中森 祥隆<sup>2)</sup>

【目的】市中肺炎主要原因菌である *Mycoplasma pneumoniae*（以下、マイコプラズマ）の検査法は培養検査、血清抗体価検査、IgM抗体検出迅速検査などがある。培養、血清抗体価検査においては結果報告に時間を要する。IgM抗体検出迅速検査では成人において特異度や採血時期などの問題がある。今回我々はLAMP法市中肺炎起炎菌（マイコプラズマ）検出試薬キットの有用性を検討した。

【対象】2006年8月から2007年4月までの急性下気道感染症58例、平均57.2歳（男性28例平均63.9歳、女性30例平均50.8歳）の咽頭拭い液58例、喀痰53例、初診時血清58例、回復期56例を対象とした。

【方法】咽頭拭い液58例ではPPLO液体培地により培養同定検査咽頭拭い液58例および喀痰53例においてLAMP法、PCR法初診時血清58例、回復期56例において、抗マイコプラズマ抗体価（PA法）初診時血清58例において、抗マイコプラズマIgM抗体（酵素免疫測定法）の測定を行った。

【成績】咽頭拭い液58検体においてLAMP法と培養の一致率は98.3%、LAMP法とPCR法では98.3%であった。喀痰53検体においてはLAMP法と培養法で一致率は98.1%、LAMP法とPCR法では98.1%であった。初診時血清58例、回復期56例においてLAMP法と抗マイコプラズマ抗体価の一致率は91.4%、初診時血清58例においての抗マイコプラズマIgM抗体検査では72.4%の一致率であった。

【まとめ】LAMP法と培養、抗マイコプラズマ抗体価、PCR法では高い一致率であった。検査材料の咽頭拭い液と喀痰においての差は認められなかった。2時間で判定結果が得られマイコプラズマの迅速診断にLAMP法は有用と思われた。

#### O-086. 核酸抽出過程を簡略化したLAMP法（Direct-LAMP法）の臨床検体への応用

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科<sup>1)</sup>、  
東京大学医科学研究所感染症国際研究セン

ター<sup>2)</sup>、同 先端医療研究センター感染症分野<sup>3)</sup>、  
栄研化学株式会社<sup>4)</sup>

菊地 正<sup>1)</sup> 前田 卓哉<sup>2)</sup> 坂本 勇一<sup>1)</sup>  
佐藤 未光<sup>3)</sup> 納富 継宣<sup>4)</sup> 藤井 毅<sup>1)</sup>  
鯉淵 智彦<sup>1)</sup> 小田原 隆<sup>1)</sup> 岩本 愛吉<sup>1)2)</sup>

【背景と目的】遺伝子増幅法の一つであるLAMP（loop-mediated isothermal amplification）法は、恒温槽で比較的短時間で目的とする遺伝子の増幅をすることができ、増幅の検出法も簡便で、PCR法と比較して阻害物質の影響を受けにくいことなどの利点がある。しかし、LAMP法においても、核酸抽出過程に一定の時間を要するため、迅速診断法として実用化するためにはさらなる簡便化が期待される。そこで、われわれは、LAMP法の阻害物質の影響を受けにくい点を利用して、鼻腔、咽頭ぬぐい液などの臨床検体からの核酸抽出過程を簡略化する方法（Direct-LAMP法）を栄研化学と共同で開発した。このDirect-LAMP法の臨床検体での呼吸器感染症診断の有用性を調べるため、RNAウイルスであるA型インフルエンザウイルスを1例としてその検出を試みた。

【方法】2007年～2008年の冬季に、茨城県のクリニックに発熱を主訴に受診し、臨床的にインフルエンザが疑われ、イムノクロマト（IC）法による検査が実施された1歳～12歳の小児103例を対象とした。IC法による診断目的で採取された鼻腔ぬぐい液の残余サンプルをクリニックにて凍結保存し、研究室にて融解後、Direct-LAMP法、LAMP法、Realtime PCR法にてA型インフルエンザウイルスの検出を行い、解析した。

【結果と考察】Realtime PCR法を基準とした感度、特異度は、Direct-LAMP法で94.9%、97.7%であり、LAMP法において核酸抽出を省略する手法の有用性が示唆された。このDirect-LAMP法により、臨床検体の採取から約1時間以内に検査結果を得ることができ、迅速診断法として有用と考えられた。

#### O-087. 2008年秋田県北部の地域内麻疹流行における麻疹臨床像とPCR検査、real-time PCR検査の比較検討

大館市立総合病院小児科<sup>1)</sup>、秋田県健康環境センター保健衛生部微生物班<sup>2)</sup>

高橋 義博<sup>1)</sup> 齊藤志保子<sup>2)</sup>  
斉藤 博之<sup>2)</sup> 八柳 潤<sup>2)</sup>

【目的】当院で診療した麻疹44例について、臨床像と麻疹PCR検査、麻疹real-time PCR（以下RT-PCR）検査の比較検討した。

【対象・方法】対象は、2007年12月～2008年2月に大館市立総合病院で診断した麻疹44例（男31例、女13例）で、臨床診断5例、抗体検査やPCR結果による検査診断39例（うち修飾麻疹例8例）、1歳未満4例、1～9歳3例、10代25例、20代7例、30代以上5例であった。PCR、RT-PCRは、咽頭ぬぐい液を用いて秋田県健康環境センター微生物班で検査した。なおワクチン接種歴は、有り13例（うち緊急接種4例）、無し26名、不明5例であった。

【結果】PCR実施は38例(86%)、RT-PCR実施は21例(48%)で、ウイルス型同定した26例は全てD5型ウイルスであり、1連の流行はD5型によると判断した。ワクチン歴が無い、もしくは不明の群では90%以上の症例でコプリック斑(K斑)が認められた。これに対しワクチン歴がある群では54%にとどまった。また、K斑(+)群でのPCR、RT-PCRの陽性率はそれぞれ69.6%(23/33)、100%(13/13)であり、K斑(-)群ではそれぞれ60%(3/5)、88%(7/8)であった。PCRとRT-PCRをともに測定した16症例中、PCR(-)・RT-PCR(+)の組み合わせを示した麻疹患者が5症例存在した。

【考察】今回われわれは麻疹診断において、従来より用いられているPCR法に加えて、RT-PCR法を検討した。RT-PCR法は従来のPCR法と比較してウイルスの正確な定量が可能であり、コンタミネーションのリスクが低く、感度も高いとされており、今回の検討でもRT-PCR法の陽性率がPCR法に比して高く、特にワクチン歴のある者、コプリック斑のある者で有意差を認め、麻疹診断に非常に有用な方法であると考えられる。

#### O-088. リアルタイムPCR法による麻疹ウイルスN遺伝子検査診断法の開発

国立感染症研究所感染症情報センター<sup>1)</sup>、山形県衛生研究所微生物部<sup>2)</sup>、国立感染症研究所ウイルス第三部<sup>3)</sup>、群馬県衛生環境研究所<sup>4)</sup>

秋山 美穂<sup>1)</sup> 木村 博一<sup>1)</sup> 水田 克巳<sup>2)</sup>  
野田 雅博<sup>3)</sup> 森田 幸雄<sup>4)</sup> 岡部 信彦<sup>1)</sup>

【目的】現在、麻疹ウイルス(MV)の遺伝子検出法にはNested RT-PCR法が汎用されている。本法の欠点として、長時間(8時間以上)要すること、非特異遺伝子産物の増幅及び遺伝子キャリアーオーバーコンタミネーションが挙げられる。そこで、これらの問題を解決するため、新たなリアルタイムRT-PCR法を確立したので報告する。

【材料・方法】プライマーおよびプローブをN遺伝子領域で新たに設計した。検量線の作成は、種々の遺伝子型の標的領域を組み込んだプラスミドDNAを用いた。また、反応系のプライマー・プローブ濃度の最適化・検出感度の検討には、遺伝子型A(CAM-70)由来の合成RNAを用いた。また、患者の咽頭拭い液22検体および種々の遺伝子型のMV培養上清を用い、本法によるN遺伝子の定量を行った。さらに、他の科・属のウイルスRNAを用い交差反応性試験も行った。

【結果および考察】Ct値から、至適プライマー濃度は250nM、プローブ濃度は900nMであった。また、検出感度は $10^1$ copies/assayであることが推定された。また、plasmid実験系では、種々の遺伝子型においてほぼ同じ傾きの標準曲線が得られると同時に $10^7 \sim 10^6$ copies/assayまで検出可能であることが示唆された。患者の咽頭拭い液22検体のN遺伝子数は、 $3.9 \times 10^3 \sim 5.2 \times 10^6$ copies/mLであった。MV培養上清中のN遺伝子は、 $7.4 \times 10^7 \sim 2.0 \times 10^8$ copies/mLであった。また、本法により、検査診断時間(約4時間)

を短縮することが可能になった。他のウイルス遺伝子との交差反応は認められなかった。以上のことから、本法は臨床検体等に含まれるMV検出・定量に適用可能であることが示唆された。

(非学会員共同研究者：塚越博之、平良勝也、齋藤美香、永野麻奈美、須藤垂寿佳、坂爪修、田代真人)

#### O-089. イムノクロマトグラフィー法によるヒトメタニューモウイルス迅速診断キットの評価とウイルス分離との比較

山形大学医学部臨床看護学講座<sup>1)</sup>、同 発達生体防御学講座感染症学分野<sup>2)</sup>、国立病院機構仙台医療センターウイルスセンター<sup>3)</sup>、山形県衛生研究所<sup>4)</sup>、山辺こどもクリニック<sup>5)</sup>、永井小児科医院<sup>6)</sup>

松崎 葉子<sup>1)</sup> 高下 恵美<sup>2)</sup> 岡本 道子<sup>3)</sup>  
水田 克巳<sup>4)</sup> 板垣 勉<sup>5)</sup> 永井 幸夫<sup>6)</sup>  
西村 秀一<sup>3)</sup>

【目的】ヒトメタニューモウイルス(hMPV)は、RSウイルスやパラインフルエンザウイルスと並んで乳幼児の呼吸器感染症の主な病因の一つである。我々はVeroE6細胞を用いたウイルス分離により、hMPVの流行が毎年起きていることを報告してきた。今回、新たに開発された迅速診断キットについて、その臨床診断法としての評価をウイルス分離と比較して行ったので報告する。

【対象と方法】2007年12月から2008年7月までに小児科医院を受診してhMPV感染が疑われた224名から鼻咽頭拭い液を採取し、イムノクロマト法による迅速診断キット(SA Scientific)を用いた診断を行った。別のスワブにより同時に採取した検体を用いてVeroE6細胞によるウイルス分離とreal-time TaqMan PCRによるウイルス量の測定を行った。

【結果】224例中hMPV陽性は、キット61例(27.2%)、分離43例(19.2%)、PCR62例(27.7%)であった。PCRを基準にした感度と特異度は、キットが82.3%と93.8%、分離が67.7%と99.4%であった。検体を採取した病日別のウイルス量の平均をみると、5日目までに採取した検体で $10^6$ copies/mLを超えた。ウイルス分離の感度は4日目で以降の検体では33.3%に低下する一方、3日目までに採取した検体を用いれば81.8%まで上昇し、 $1.25 \times 10^6$ copies/mLを超える検体はすべて陽性であった。迅速診断キットは採取した病日に関係なく、 $1.26 \times 10^4$ copies/mLを超える検体は1例を除きすべて陽性であり、分離に比べて量の少ない検体でも検出できることが推定された。

【考察】評価したキットは、検体を滴下後15分以内に発色ラインの出現により判定可能な簡便なものであり、他の方法に比べて感度はよく、臨床現場でのhMPVの診断に有用であることが示された。

#### O-090. 超高速PCR装置によるヒト・メタニューモウイルス検出法の開発

鳥取大学医学部分子制御内科

千酌 浩樹、田村 啓達、米田 一彦

龍河 敏行, 早瀬 達也, 上田 康仁  
山口 耕介, 山崎 章, 井岸 正  
齋岡 直人, 清水 英治

【目的】ヒトメタニューモウイルス (hMPV) は, 2001 年に初めて報告された呼吸器感染症の新たな原因ウイルスである。hMPV は 5 歳ごろまでにはほぼ全ての小児が感染をうける普遍的なウイルスであるが, 最近成人領域における重要性も明らかになりつつある。我々も特別養護老人ホーム内集団感染を経験し (第 81 回日本感染症学会総会にて報告), その診断の重要性を痛感した。本ウイルスの培養による診断には 3~4 週間と比較的長期間を要し, 臨床用途には不向きであるが, PCR 法は迅速且つ簡便であり, 今後広く用いられる可能性がある。そこで新規開発中の超高速 PCR 装置を用いて, 本ウイルスの迅速・簡便な検出方法について検討した。

【方法】我々が臨床分離した hMPV ウイルス株を LLC-MK 2 細胞に接種した培養上清を被検検体として使用した。PCR 装置は共同開発中の超高速 PCR 装置: UR104MKII (トラスト) を用い, hMPV が検出できる至適条件, ならびに検出感度を検討した。

【結果】本 PCR 装置を用いて, ウイルス培養上清 cDNA から 10 分, RT-反応を含めても 15 分で本ウイルスを検出することができた。さらに検体抽出の至適化を検討中である。

【考察】本超高速 PCR 装置による hMPV 検出系により, hMPV 感染症のより詳細な臨床病態の解明が可能になると思われる。

(非学会員共同研究者: 東栄病院; 菊田英明, 株式会社トラスバイオ開発部; 橋本和宏, 井上真紀, 坪井邦雄)

#### O-091. リアルタイム PCR 法による EBV・CMV 定量法の標準アプリケーション開発に向けた多施設共同試験

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学<sup>1)</sup>, 京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学<sup>2)</sup>, 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学<sup>3)</sup>

伊藤 嘉規<sup>1)</sup> 高倉 俊二<sup>2)</sup>  
一山 智<sup>2)</sup> 木村 宏<sup>3)</sup>

【目的】Epstein-Barr virus (EBV) および Cytomegalovirus (CMV) による感染症の診断・モニタリングについて, 臓器・造血器幹細胞移植後の症例を中心にリアルタイム定量 PCR 法の臨床応用がすすめられている。しかし, この定量法は限られた一部の施設で開発・応用され, 各施設間の標準化が行われていない。今回, EBV と CMV の定量について標準化のために開発したアプリケーション (以下, 標準化アプリ) と, 複数の施設間における自家検査法 (home-brew 法, 以下 HB 法) の比較検討を行った。

【方法】後方視的に, 同一検体における EBV (国内 5 施設) と CMV (国内 2 施設) の測定値を HB 法と標準化アプリ間で比較検討した。標準化アプリは, Kimura らが報告したプライマープローブ (EBV: BALF5, CMV: IE に設定) を用いた方法を採用した。対象は, 臓器・造血器幹細

胞移植を受け, 文書による同意が得られた患者血液検体とし, 計 642 検体で EBV DNA を, 174 検体で CMV DNA をそれぞれ定量した。統一した標準物質を用いて「測定値 (コピー数)」の施設間の差異についても検討した。

【結果】HB 法と標準化アプリとの相関係数 ( $r^2$ ) は 0.73~0.83 (EBV) および 0.54~0.60 (CMV) であった。ウイルス量の経時変化は, EBV, CMV とともに HB 法と標準化アプリは同様の推移を示した。標準物質の検討については, 標準化アプリ=1 とした場合, EBV は 0.68~4.15, CMV では 2.3 倍であった。

【結論】EBV, CMV とともに HB 法と標準化アプリの間に良好な相関がみられ, モニタリングにおけるウイルス量の変動も同様であった。しかし, 同一検体の測定値には HB 間での差異が存在した。統一した標準物質・アプリケーションを用いることにより, 診断的意義のある定量値の設定が容易になるなど, 臨床応用の普及に大きな役割を果たすと考えられた。

(非学会員共同研究者: 登勉, 中谷中, 西岡淳二; 三重大学, 安東由喜雄, 植田光晴; 熊本大学, 日高恵以子; 信州大学, 佐々木政人; ロシュ・ダイアグノスティックス)

#### O-092. ノロウイルスの簡易検査法の有効性に関する検討

小林小児科<sup>1)</sup>, 西村医院<sup>2)</sup>, 藍野学院短期大学藍野健康科学センター<sup>3)</sup>, 藍野大学藍野健康科学センター<sup>4)</sup>

小林 正明<sup>1)</sup> 西村 修一<sup>2)</sup>  
沖津 祥子<sup>3)</sup> 牛島 廣治<sup>4)</sup>

【目的】簡便性と迅速性に優れたイムノクロマト (IC) 法を原理とする糞便中ノロウイルス (以下 NoV) 抗原検出試薬イムノサーチ NV (発売元: 森永乳業 以下イムノサーチ) の有用性について検討した。

【対象と方法】感染性腸炎を疑う外来患者の糞便検体 75 検体 (生後 3 カ月~7 歳の小児および成人: 静岡と京都) について, RT-PCR 法を参照法として ELISA 法 NV-AD(II) 「生研」(以下 NV-AD) 及び IC 法クイック Ex ノロウイルス「生研」(以下クイック), イムノサーチの 3 法の NoV 検出性能について評価した。

【結果】RT-PCR 法に対して, 各製品の陽性一致率, 陰性一致率, 全体一致率は次の通りであった。NV-AD: 90.2%, 92.9%, 90.7%, クイック: 70.5%, 100.0%, 76.0%, イムノサーチ: 82.0%, 100.0%, 85.3%。検出された NoV の遺伝子型は 45 例中 GII/3 が 9 例 (20%), GII/4 が 36 例 (80%) であった。対象検体を採取した患者の臨床的重症度をスコア化して重症度と便中への NoV 排泄量を検討したが, 90% 以上の患者で重症度に関係なく発病から 7 日以上に渡って 107 コピー/g 以上のウイルスが排泄されていた。また, 定量 PCR による糞便 1g 中の排泄 NoV 量とイムノサーチの検出率は, 106 コピーで 75.0%, 以下 107 で 77.8%, 108 で 85.7%, 109 で 91.6% であった。

【考察】イムノサーチは ELISA 法の NV-AD より感度は低

いが簡便性、迅速性及び特異性に優れていた。また同じIC法のクイックと比較し感度は同等以上であった。イムノサーチのNoV検出率と患者のウイルス排泄を考慮すると軽症例でも容易に検出が可能と考えられた。ただし、NoV感染症患者の年長児は乳幼児に比し下痢症状が軽い傾向があり、糞便採取ができないと検査が実施できない欠点がある。

#### O-093. 狂犬病中和抗体価迅速測定キットの開発とその評価

大分大学医学部微生物学

塩田 星児, 万年 和明, 西園 晃

【目的】狂犬病の感染および発症予防にはウイルスG蛋白に対する中和抗体価が重要な役割を果たしており、その測定にはrapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT)が最も一般的であるが、測定に2日間を有すること、生きたウイルスを使用し培養や観察のための設備が必要なため、測定できる施設は一部に限られている。今回われわれは狂犬病ウイルスのG蛋白を検出できるキットを作製し、これを用いて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を短時間で定性的に測定できる方法を開発した。

【方法】イムノクロマトグラフィーの原理に基づき、狂犬病ウイルスG蛋白を認識し中和活性を有する2種類のモノクローナル抗体を利用した迅速検出系を構築した(原理等はNishizono A, Microbiol Immunol. 2008; 52(4): 243-249参照)。ホルマリン不活化ウイルスと血清をあらかじめインキュベート後、このキットに添加することで、中和されたウイルスのG蛋白が検出できなくなるというinhibitionの系で、中和抗体価の検出を定性的に測定した(rapid neutralizing antibody: RAPINA test)を開発した。精度評価のために狂犬病ワクチン接種者、未接種者計115検体について検討を行った。

【成績】RFFITをGolden standardとした場合のRAPINA testの感度、特異度、一致率はそれぞれ88.7%, 91.9%, 90.4%であり、陽性反応の中率、陰性反応の中率はそれぞれ90.5%, 90.4%であった。ワクチン未接種者では1例も偽陰性は確認できず、感度100%, 特異度100%であった。

【結論】今回われわれが開発したRAPINA testは、生きたウイルスや培養細胞、蛍光顕微鏡を使用せず、検査時間も2時間程度と短いという利点があり、臨床現場での簡便性と迅速性、および安全性に優れている。将来的にはワクチン接種者の中和抗体価の有無の確認、ヒト以外の動物のワクチン効果の有無、あるいは不顕性感染の有無についてもマスキリング検査として利用できる方法である。

(非学会員共同研究者: 松本 昂, 後藤和代, 山田健太郎, Ahmed Kamruddin, 三舟求真人)

#### O-094. 遺伝子診断法を用いた接合菌症早期診断法開発の試み

長崎大学大学院医歯薬総合研究科感染免疫学講座  
(第二内科)

三原 智, 高園 貴弘, 小佐井康介  
西條 知見, 山本 和子, 栗原慎太郎  
今村 圭文, 泉川 公一, 掛屋 弘  
山本 善裕, 柳原 克紀, 田代 隆良  
河野 茂

【背景】深在性真菌症として多いアスペルギルス症やクリプトコックス症では血清抗原検査や抗体検査が利用され、早期診断に役立っている。一方、接合菌症の診断には、有効な抗原検査や抗体検査は未だ臨床応用されておらず、組織検査や培養検査によらなければならない。しかし臨床の現場では、宿主の全身状態が不良のため生前診断は困難である。また治療薬も限られているため、接合菌症の早期診断法の開発が重要と考えられる。近年は感染症の診断にPCRを用いた遺伝子診断法が開発、研究されており、臨床検体からの遺伝子検出による早期診断が確立されつつある。接合菌症においても世界的には、その種で保存されているリボゾームITS領域をターゲットとしたPCR法を用いた遺伝子診断法が開発されているが、パラフィン病理組織からの遺伝子検出にとどまり、臨床応用には至っていない。

【目的】血液検体から直接PCRを行い、DNA塩基配列解析により接合菌の早期診断法の開発を試みる。

【方法】*Rhizopus oryzae*や*Cunninghamella bertholletiae*の臨床分離株を用いて接合菌感染マウスモデルを作成し、感染マウスより血液を採取した。接合菌に属している菌類の18S rDNAを増幅させるように設計されたプライマーを用いてマウス血液から直接PCRを行った。全血からの直接PCRにはPCRonBlood for Mouse Blood (AMQ)を使用した。

【結果】感染マウス全血からのPCR法にて、陽性コントロールとして用いた*C. bertholletiae*のGenomic DNAと同じ高さの約170bpのバンドが認められ、血液を検体として早期に接合菌症を診断できる可能性が示唆された。今後、遺伝子配列解析を行い菌種の同定を確認する。さらに他の接合菌種での実験も予定している。

#### O-095. インフルエンザ患者の咽頭および喀痰からの病原性微生物検出成績の検討

原土井病院臨床研究部<sup>1)</sup>, 日本臨床内科医会<sup>2)</sup>, 九州大学病院検査部細菌検査室<sup>3)</sup>, 国立病院機構九州医療センター<sup>4)</sup>

池松 秀之<sup>1)</sup> 田中 治<sup>2)</sup> 廣津 伸夫<sup>2)</sup>  
前田 哲也<sup>2)</sup> 河合 直樹<sup>2)</sup> 川島 崇<sup>2)</sup>  
近藤 邦夫<sup>2)</sup> 岩城 紀男<sup>2)</sup> 江藤ふじ子<sup>3)</sup>  
諸熊 由子<sup>3)</sup> 内田勇二郎<sup>3)</sup> 西村 美香<sup>1)</sup>  
柏木征三郎<sup>4)</sup>

【目的】インフルエンザ患者の咽頭および喀痰における病原性微生物についてリアルタイムPCR法を用いて検討を行った。

【対象及び方法】2006/2007年および2007/2008年インフルエンザ流行期に日本臨床内科医会インフルエンザ研究で

迅速診断キットによりインフルエンザ A 型, B 型, または陰性と診断された患者より, 咽頭拭い液あるいは喀痰を採取した. 検体から核酸の抽出を行いリアルタイム PCR 法により, 特異的プライマーを用いて検出を行った. 対象は肺炎球菌, インフルエンザ菌, マイコプラズマ・ニューモニエ, クラミドフィラ・ニューモニエ, レジオネラ・ニューモフィラ, A 群溶血性レンサ球菌である. 同時に検体を輸送用培地に接種した後輸送し, チョコ/羊血液寒天培地等を使用し 35°C 48 時間好気培養後に分離同定を行った.

【成績】2006/2007 および 2007/2008 インフルエンザ流行期にインフルエンザ様疾患で受診し, 同意が得られた患者より咽頭拭いが 82 件, 喀痰 66 件が採取された. リアルタイム PCR 法で, 肺炎球菌は咽頭拭いで 14.5% (12/82), 喀痰 13.6% (9/66) が検出された. インフルエンザ菌は咽頭拭いが 37.8% (31/82), 喀痰 37.9% (25/66) が検出された. マイコプラズマ・ニューモニエ 2 件, クラミドフィラ・ニューモニエ 1 件とレジオネラ属が 1 件検出された. 一般培養での検出頻度は低かったが, 同定された菌は 1 検体を除いて全てリアルタイム PCR 法で検出された.

【結論】インフルエンザ患者においてクラリスロマイシンが咳や鼻汁の消失を早める効果を報告したが, その効果はマイコプラズマやクラミジアの合併に対する効果とは考えられず, クラリスロマイシンの抗菌作用以外の効果が示唆された. インフルエンザ菌と肺炎球菌の検出頻度が高く, これらがインフルエンザ肺炎の原因菌として頻度が高いことに関連があると思われる.

(非学会員共同研究者: 洞庭賢一)

#### O-096. 2007/2008, および 2008/2009 : オセルタミビル耐性 H1N1 インフルエンザウイルスの流行

東京大学医科学研究所感染免疫部門ウイルス感染分野<sup>1)</sup>, けいゆう病院小児科<sup>2)</sup>, 永寿総合病院<sup>3)</sup>, 座間小児科診療所<sup>4)</sup>, 市川こどもクリニック<sup>5)</sup>, 東京都済生会中央病院小児科<sup>6)</sup>, あべこどもクリニック<sup>7)</sup>, 藤田保健衛生大学小児科<sup>8)</sup>, 横浜市衛生研究所<sup>9)</sup>, 川崎市衛生研究所<sup>10)</sup>, 神奈川県衛生研究所<sup>11)</sup>, 愛知県衛生研究所<sup>12)</sup>

田村 大輔<sup>1)</sup> 菅谷 憲夫<sup>2)</sup> 三田村敬子<sup>3)</sup>  
山崎 雅彦<sup>4)</sup> 市川 正孝<sup>5)</sup> 藤野 元子<sup>6)</sup>  
菲澤 真理<sup>6)</sup> 安倍 隆<sup>7)</sup> 浅野 喜造<sup>8)</sup>  
川上 千春<sup>9)</sup> 清水 英明<sup>10)</sup> 渡邊 寿美<sup>11)</sup>  
秦 真美<sup>12)</sup> 皆川 洋子<sup>12)</sup>

【目的と意義】2008 年 1 月 25 日, ノルウエーから, オセルタミビルを内服していないインフルエンザ患者から分離された H1N1 ウイルスが, 高頻度にオセルタミビルに対し耐性を獲得していると報告された. その後, ヨーロッパ諸国を始め, 全世界的に同様の報告がされ, WHO によると, 5 月 5 日現在, H1N1 ウイルスの 15% がオセルタミビル耐性となり流行している. 日本では, インフルエンザ患者にオセルタミビルやザナミビルの内服が一般的な治療となっ

ているため, 耐性化の出現推移を注意深く観察する必要があることから, 日本におけるオセルタミビル耐性 H1N1 ウイルスの流行状況を明らかにすることを目的とした.

【材料と方法】2007/2008 シーズン, 2008/2009 シーズンに, 東京, 神奈川, 大阪, 愛知, 鳥取で, インフルエンザと診断を受け, さらに, オセルタミビルや, ザナミビルの内服前に得られた検体から分離されたウイルスのオセルタミビル耐性を, 本剤とのウイルスシアリダーゼ阻害活性を調べることで同定した. また, NA 遺伝子の塩基配列を同定し, 系統樹解析により, ウイルスの由来を検討した.

【結果】2007/2008 シーズンでは, 202 株中, 3 株がオセルタミビル耐性 H1N1 ウイルスであった. 耐性株 3 株とも, NA の 274 番目のヒスチジンが, チロシンに変異していた. 系統樹解析から, 鳥取で分離された耐性株はヨーロッパで流行している株と近似していた. 一方, 横浜で分離された株は, 同時期に日本で流行していた他の株と似ていた. 2008/2009 シーズンの結果は, 当日供覧する.

【考察】2007/2008 シーズンに日本で確認された耐性株は, ヨーロッパを中心に流行していた耐性株が日本国内で流行したものと, オセルタミビル治療中に日本で耐性を獲得した株の 2 種類であることが示唆された. 2008/2009 シーズンの考察は, 当日供覧する.

(非学会員共同研究者: 小林米幸, 高橋和郎, 河岡義裕)

#### O-097. 本邦 7 地域におけるオセルタミビル耐性 H275 Y 変異 A/H1N1 インフルエンザウイルス発生頻度

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座公衆衛生学分野<sup>1)</sup>, 動物衛生研究所陣中感染症人獣感染症研究チーム<sup>2)</sup>, 川島内科クリニック<sup>3)</sup>, よいこの小児科さとう<sup>4)</sup>, 小児感染症研究グループ<sup>5)</sup>, 田上病院<sup>6)</sup>, 十善会病院内科<sup>7)</sup>, 愛野記念病院<sup>8)</sup>, 横浜市衛生研究所<sup>9)</sup>

鈴木 康司<sup>1)</sup> 齋藤 玲子<sup>1)</sup> 西藤 岳彦<sup>2)</sup>  
ザラケット ハッサン<sup>1)</sup> 小熊 妙子<sup>1)</sup>  
バラノビッチ タチアナ<sup>1)</sup> 川島 崇<sup>3)</sup>  
佐藤 勇<sup>4)</sup> 日比 成美<sup>5)</sup> 生嶋 聡<sup>5)</sup>  
藤原 史博<sup>5)</sup> 橋田 哲夫<sup>5)</sup> 真崎 宏則<sup>6)</sup>  
星野 和彦<sup>6)</sup> 麻生 憲史<sup>7)</sup> 出川 聡<sup>8)</sup>  
川上 千春<sup>9)</sup> 鈴木 宏<sup>1)</sup>

【目的】2007/08 年以降, 世界各地でオセルタミビル (Os) 耐性 A/H1N1 の高頻度発生が報告されている. 我々の調査では, 2007/08 シーズンの本邦 6 地域での Os 耐性 A/H1N1 発生頻度は調査検体 675 件中 3 件 (0.4%) であった. 今回は 2008/09 シーズンにおける, A/H1N1 インフルエンザウイルスの Os, アマンタジン (Am) に対する薬剤耐性株発生頻度の本邦 7 地域別比較に加え, A/H1N1 のヘマグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) 遺伝子の解析によるそれらの遺伝子的特徴を検討した.

【方法】2008/09 シーズンに北海道, 群馬, 新潟, 京都, 兵庫, 鳥取, 長崎の内科と小児科の計 18 医療施設を受診したインフルエンザ様疾患患者からインフルエンザウイル

スを MDCK 細胞で分離した。A/H1N1 の薬剤耐性株は Real Time PCR 法で NA 遺伝子の Os 耐性変異 (H275Y) と M2 遺伝子の Am 耐性変異 (S31N) の有無を確認した。HA と NA 遺伝子はダイレクトシーケンスで遺伝子配列を決定し、データバンク登録株と共に系統樹解析を行った。

【成績】2008/09 シーズンにおける 7 調査地域の A/H1N1 薬剤耐性株の発生頻度は調査検体 693 件全て (100%) が Os 耐性株であったが、Am 感受性株であった。これらの株の系統樹解析では、HA 遺伝子は全てワクチン株と同じ clade 2B に属していたが、独立した群を形成していた。

一方、NA 遺伝子についても全てワクチン株と同じ clade 2B に属し、全て D354G を持つ北欧系統であった。

【結論】本邦 7 地域における A/H1N1 の全てが Os 耐性株で Am 感受性株であった。今シーズンは昨シーズンに比べ Os 耐性株の発生頻度が劇的に上昇しており、今後も Os, Am それぞれの耐性株の発生动向調査と高頻度発生機序について、検討を継続することが重要であると思われる。

#### O-098. インフルエンザウイルスは不死化ヒト初期胎盤絨毛細胞株に感染しアポトーシスを起こす

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

クアントリンズイ, 早川 智, 相澤志保子

真島 洋子, 太田 邦明

【目的】妊娠初期のウイルス感染はしばしば流産や、胎児奇形の原因となる。インフルエンザもパンデミック時には流産率が高まるという報告があり、炎症性サイトカインを介した病態が想定されるが詳細な機序は不明である。また、妊娠中にインフルエンザに感染した場合、軽症であっても、児が思春期以降に統合失調症を発症するリスクが高まることが報告されている。我々はインフルエンザウイルスが胎盤を直接傷害する可能性を検討するため、不死化ヒト初期胎盤絨毛細胞株を用いて感染実験を行った。

【方法】ヒト絨毛細胞株 HTR8 (H8) ならびに Swan71 (Sw71) は Ham F-12 medium に 10% fetal bovine serum (FBS) と penicillin, streptomycin を加えた培地で、37°C, 5% CO<sub>2</sub> の環境で培養した。この系に A/Udorn/72 インフルエンザウイルス (H3N2) あるいは、不活化したインフルエンザウイルスを MOI=5 または 10 で感染させ、感染 8 時間、24 時間後に抗インフルエンザ蛍光抗体で免疫染色し、感染細胞を検出した。また、培養上清中のインフルエンザウイルス量を HA 法を用いて測定した。細胞のアポトーシスを DNA ladder の検出により検討した。

【成績】インフルエンザウイルスを感染させた H8 ならびに Sw71 では、感染 8 時間後に細胞質内にインフルエンザウイルスタンパクが検出された。形態学的には 8 時間後から、核の断片化と DNA ladder 形成よりアポトーシスの出現を認めた。また培養上清中に HA 活性がみられたが、不活化ウイルスでは、このような変化を認めなかった。

【結論】ヒト初期絨毛細胞はインフルエンザウイルスに感受性がある。妊娠中にインフルエンザウイルスに感染する

と、胎盤が直接傷害され低酸素状態や代謝障害によって胎児の神経学的発育に影響を及ぼす可能性が示唆された。

(非学会員共同研究者：泉 泰之)

#### O-099. インフルエンザウイルスと細菌重複感染マウスモデルにおける宿主側重症化因子の同定

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座 (第二内科)<sup>1)</sup>, 長崎大学医学部歯学部付属病院感染制御部<sup>2)</sup>, 同 検査部<sup>3)</sup>, 長崎大学医学部保健学科<sup>4)</sup>

小佐井康介<sup>1)</sup> 関 雅文<sup>1)</sup> 今村 圭文<sup>1)</sup>

栗原慎太郎<sup>2)</sup> 中村 茂樹<sup>1)</sup> 泉川 公一<sup>1)</sup>

掛屋 弘<sup>1)</sup> 柳原 克紀<sup>3)</sup> 山本 善裕<sup>1)</sup>

田代 隆良<sup>4)</sup> 河野 茂<sup>1)</sup>

【背景・目的】インフルエンザウイルスに細菌が重複感染すると非常に重篤な肺炎が引き起こされるが、その要因の一つとして、宿主の免疫学的機序の関与も考えられる。我々はインフルエンザウイルスと肺炎球菌の重複感染マウスモデルを用いて、宿主側の重症化因子の同定を試した。

【実験】マウス (CBA/J, 6week, 雄) にインフルエンザウイルス (strain A/PR8/34: H1N1 type, 1×10<sup>6</sup>PFU/mL) 50μL ずつを経鼻接種し、2 日後に肺炎球菌 (Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*-187 serotype 19, 1×10<sup>8</sup>CFU/mL) 50μL を重複感染させた。さらに 2 日後に肺を摘出し、検体とした。単独感染群はインフルエンザウイルス、肺炎球菌各々を同様に 50μL ずつ経鼻感染させた後、2 日後に肺を摘出した。重複感染群と単独感染群の検体を、二次元電気泳動を用いて比較し、重症化因子の同定を試みた。

【結果・考察】二次元電気泳動による解析では、重複感染群において、単独感染群と比較して、2 つの分子が特に強く発現しており、1 つは α1-アンチトリプシン、もうひとつはクレアチンキナーゼであった。クレアチンキナーゼは組織の強いダメージや細胞死を反映していると考えられたが、α1-アンチトリプシンには好中球が誘導する蛋白分解酵素の抑制作用があり、好中球の活性化が重症化の要因であることが考えられた。同様の重複感染モデルを用いて好中球関連プロテアーゼ (好中球エラスターゼ、ミエロペルオキシダーゼ、ライソザイム) を測定したところ、いずれも単独感染群より著明に増加していた。これらのデータより、α1-アンチトリプシンは、好中球が関連する重篤な肺の炎症の制御に重要な役割を持っていることが示唆された。また、好中球、あるいは好中球関連プロテアーゼをターゲットとした治療の有用性も今後検討が必要である。

#### O-100. 新型インフルエンザシミュレーション

国立感染症研究所感染症情報センター

大日 康史, 菅原 民枝

谷口 清州, 岡部 信彦

【目的】現在欧米で行われている新型インフルエンザのシミュレーションは、世帯構造や通勤・通学距離、学校や事業所の規模は分布に合わせてはいるものの、仮想的な都市

のモデルである。人の行動パターンは複雑すぎるためにそもそもモデル上無視されており、家庭と学校あるいは職場内でのみ感染が広がるモデルになっている。そこで、国立感染症研究所感染症情報センターでは各地の様々な鉄道事情や環境といった地域の特異性について考慮したモデルを開発しシミュレーションを行った。

【材料と方法】実際の人の所在、移動のデータからモデルを構築した。移動と所在の詳細な調査であるパーソントリップ調査を各自治体、国土交通省から貸与を受けた。検討する地域は全国とし、人口は7,500万人を対象とした。ウイルスの感染性はスペイン風邪並みと想定した。何も対策をしなかった場合と、対策をした場合でシミュレーションをした。対策は、休校、外出自粛、患者家族の自宅隔離、患者家族の予防投薬、発熱外来の設定、TAP等とした。

【結果・考察】シミュレーションはこれまでは困難であった流行が終息するまでの全期間を行った。また、日本の都市構造で特徴のある満員電車のリスクを評価することができた。首都圏では初発例感染後20日程度でピークとなり、その時の有病率は20%を越えた。首都圏以外での拡散は数日遅れた。特に地方都市では、立ち上がりが遅く、首都圏より2週間程遅れる場合もあった。休校は1割程度の患者の減少をもたらした。一方で外出自粛は非常に効果的で、60%の外出が自粛された場合には最終的な罹患率は10%を割る場合もあった。シミュレーションはスピード感や量感を把握するのに優れており、共通のイメージを形成するのに有効であると思われた。また、対策の効果を評価できるため、その立案には不可欠なツールであると思われた。

#### O-101. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) に対する siRNA による治療を目指した基礎的研究

福島県立医科大学医学部小児科学講座<sup>1)</sup>、同微生物学講座<sup>2)</sup>

橋本 浩一<sup>1)</sup> 川崎 幸彦<sup>1)</sup>

錫谷 達夫<sup>2)</sup> 細矢 光亮<sup>1)</sup>

【目的】SSPEは、麻疹ウイルス変異株 (SSPEウイルス、SSPE-V) の中枢神経への持続感染により、高度の認知障害、植物状態となり死に至る遅発性ウイルス感染症である。近年、ribavirinの脳室内投与が試みられ、臨床症状が改善した症例が散見されている。しかし、治療中止により症状の再燃がみられ、最終的にSSPE-Vを神経組織から排除するためには、単独投与、あるいは既存の薬剤との併用が可能な新規薬剤の開発が望まれる。今回、SSPE-Vに対するsiRNA (short interfering RNA) を作成し、麻疹ウイルス臨床分離株 (MV)、SSPE-VへのsiRNA単独、およびribavirin、IFN $\alpha$ -2bとの併用によるウイルス増殖抑制効果を検討した。

【方法】(1) 東京大学西郷教授、程准教授らが開発したsiRNA設計法に基づいた設計プログラム (RNAi社) を用い、SSPEウイルスのN、F、L、P遺伝子それぞれにsiRNA (si-N、si-F、si-L、si-P) を作成した。(2) VERO/

SLAM細胞 (九州大学柳教授より分与) に遺伝子導入試薬を用いsiRNAを導入した。(3) MV感染後の上清のウイルス量をプラーク法で定量し、一方、SSPE-V (YH-1株) 感染VERO/SLAM細胞を重層し、プラーク形成抑制効果を検討した。(4) VERO/SLAM細胞にsi-Nを導入し、ribavirin、IFN $\alpha$ -2bの麻疹ウイルス増殖への併用効果を同様にプラーク法で検討した。

【結果・結論】SSPEウイルスのN、F、L、P遺伝子それぞれを標的に作製したsiRNAは、MV増殖、SSPEウイルス感染VERO/SLAM細胞のプラーク形成を抑制した。特に、N遺伝子に対するsiRNAは抑制効果が最も強く、更に、ribavirin、IFN $\alpha$ -2bとの併用効果も観察された。

#### O-102. パルボウイルス B19 持続感染と破壊性甲状腺機能亢進症との関連性

日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野<sup>1)</sup>、同内科学系血液膠原病内科学分野<sup>2)</sup>、同内科学系腎臓内分泌内科学分野<sup>3)</sup>

中山 智祥<sup>1)</sup> 清水 貴子<sup>2)</sup>

武井 正美<sup>2)</sup> 松本 紘一<sup>3)</sup>

パルボウイルス B19 (PVB19) は伝染性紅斑 (りんご病) の原因であり、成人には多発性関節炎や胎児水腫を引き起こす。近年、本感染症に伴った自己抗体の出現が報告されている。破壊性甲状腺機能亢進症は破壊された甲状腺組織から漏出した甲状腺ホルモンによって一過性に甲状腺機能亢進症になる。その原因は不明であるが、ウイルス感染が示唆されている。本報告では自験例を取り上げ、PVB19 IgM抗体持続陽性と破壊性甲状腺機能亢進症との関連性を検討する。

【症例1】33歳、女性。平成16年7月上旬に4歳の長男がりんご病と診断された後7月14日両手指こわばりが出現、持続するため9月27日当院入院。末梢血液中PVB19 IgG: 6.71 (基準値0.80未満)、PVB19 IgM: 3.16 (0.80未満)、髄液中PVB19 DNA陽性。全身性エリテマトーデスの診断基準を満たさず退院となった。翌年2月甲状腺機能亢進症を認めた。Free T4: 3.80, TSH: 0.02, Tcシンチ取り込みほとんどなし。抗TPO抗体: 489U/mL (0.30以下)、抗TSHレセプター抗体: 0.0% (15以下)。

【症例2】32歳、女性。平成17年6月11日夜頭痛と発熱37.9℃があり翌日近医受診。感冒薬処方されたが発熱と軽度的手指こわばりが持続し6月20日当院初診となった。データおよび経過: 初診時甲状腺機能は正常であったがPVB19 IgM: 3.60, PVB19 IgG: 0.65であった。7月13日Free T4: 2.31, Free T3: 9.81, T3: 2.82ng/mL, TSH: 0.01, 抗TPO抗体: 1.3U/mLであり、甲状腺機能亢進を示した。Tcシンチ取り込みほとんどなし。抗TSHレセプター抗体1.5%であった。

【他の症例】他の破壊性甲状腺機能亢進症4例ではPVB19 IgMの上昇はなかった。

【結論】破壊性甲状腺機能亢進症の一部はPVB19の持続感染が原因あるいはトリガーになっている可能性がある。